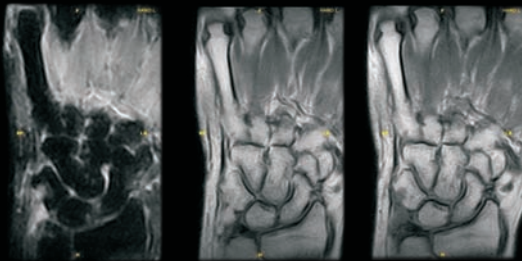


MATTHIAS GÜNTHER BROLL

**Diagnostische Wertigkeit der Niederfeld-
Magnetresonanztomographie und der
Gelenksonographie in der Frühdiagnose
einer Arthritis**



INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Diagnostische Wertigkeit der Niederfeld-
Magnetresonanztomographie und der
Gelenksonographie in der Frühdiagnose
einer Arthritis**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin der

Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Matthias Günter Broll

aus Frankfurt am Main

Gießen, 2010

Aus der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim
Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie der
Justus-Liebig-Universität Gießen

Professor Dr. med. Ulf Müller-Ladner
Leiter der Abteilung Rheumatologie und klinische Immunologie

Gutachter: PD Dr. med. J. Strunk
Gutachter: Prof. Dr. med. G. Alzen

Tag der Disputation: 03.08.2011

Gewidmet meinen Eltern

Diagnostische Wertigkeit der Niederfeld-Magnetresonanztomographie und der Gelenksonographie in der Frühdiagnose einer Arthritis

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Arthritis - Definition und klinische Diagnosestellung	2
2.	Stellenwert der bildgebenden Verfahren bei der Diagnose einer Arthritis	5
2.1	Konventionelle Röntgenuntersuchung.....	5
2.2	Magnetresonanztomographie.....	9
2.3	Arthrosonographie	13
3.	Methodik.....	20
3.1	Das Patientenkollektiv	20
3.2	Klinische Untersuchung – Studienpatient.....	25
3.3	Esaote® C-Scan	26
3.4	MRT-Untersuchungsablauf	30
3.5	MRT-Kontrastmittelgabe	32
3.6	MRT-Sequenzauswahl	35
3.7	Esaote® MyLab70	42
3.8	Sonographischer Untersuchungsablauf.....	44
3.9	Statistik	47
4.	Ergebnisse.....	48
4.1	Datenerfassung.....	48
4.2	Patienten.....	48
4.3	Auswertung Niederfeld-MRT / Arthrosonographie	50
4.4	Statistische Auswertung	56
5.	Diskussion	60

6.	Zusammenfassung	69
6.1	Summary	71
7.	Literaturverzeichnis	72
8.	Anhang	81
8.1	Abkürzungsverzeichnis	81
8.2	Abbildungsverzeichnis	83
8.3	Tabellenverzeichnis	84
8.4	verwendete Formulare	85
8.5	Beitrag Posterpräsentation 36. Kongress der DGRh (Berlin 2008)	91
8.6	Lebenslauf	92
8.7	Eidesstattliche Erklärung	93
8.8	Danksagung	93

Abbildungen des Esaote® C-Scan sowie des Esaote® MyLab 70 mit freundlicher Genehmigung der Firma Esaote Biomedica Deutschland GmbH, Hanns-Braun-Straße 50 in 85375 Neufahrn bei München.

1. Einleitung und Fragestellung

Gemeinsam mit Anamnese und Schmerzanalyse steht die klinische Untersuchung im Mittelpunkt der rheumatologischen Diagnostik (1). Sie stellt die Grundlage für weitere Maßnahmen, weiterführende medizinisch-bildgebende Verfahren und laborchemische Untersuchungen, sowie das therapeutische Vorgehen einschließlich der gestellten Diagnose dar. Beim rheumatologischen Leitsymptom „Schmerz und Funktionsstörung des Bewegungsapparats“ ist die Differenzierung zwischen der Arthralgie und dem spezifischeren Nachweis einer Entzündung eines Gelenkes, der Arthritis, von großer Bedeutung hinsichtlich der ätiologischen Einordnung und damit des Therapiekonzeptes einer Gelenkstörung. (DGRh: Grundsätze der rheumatologischen Anamnese und Untersuchung)¹. Im klinischen Alltag sind daher Laborparameter und ergänzende technische Untersuchungsmöglichkeiten unerlässlich für die Diagnosefindung. Das konventionelle Röntgenbild spielt dabei für die Reflektion destrukturierender Knochenveränderungen, als Folge entzündlich-induzierter Aktivität, sowohl für den aktuellen Status betroffener Gelenke, als auch für Folgeuntersuchungen, eine wichtige Rolle. Durch den Nachweis von frühentzündlichen Veränderungen sind die genutzte Gelenksonographie (Arthrosonographie) und Magnetresonanztomographie (MRT) der Gelenke - neben dem differentialdiagnostischen Wert - darüber hinaus in der Lage, die aktuelle entzündliche Aktivität für Verlauf und Therapieeffekt abzubilden (2;3). Nur durch die frühe Diagnosestellung des zugrundeliegenden entzündlichen Prozesses und den damit zeitnah beeinflussten Krankheitsverlauf kann es gelingen, die Gelenkfunktion des Patienten durch eine möglichst dauerhafte Remission zu erhalten (4). In der vorliegenden prospektiven Studie soll dabei mit Hilfe der Medizinstatistik eine Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit für die apparativen Verfahren Arthrosonographie und Niederfeld-Magnetresonanztomographie in der Frühdiagnostik einer Arthritis evaluiert werden. Durch die systematische Untersuchung im Rahmen einer diagnostischen Phase III Studienfragestellung nach SACKETT et al. (5), die Referenz der klinischen Diagnosestellung und die wertende statistische Aufarbeitung der erhobenen Bildgebungsbefunde, soll damit eine Validierung der Methoden für die Diagnosestellung einer Arthritis ermöglicht werden.

¹ Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie <http://www.dgrh.de/paanamnese.html> ; Absatz 1.3

1.1 Arthritis - Definition und klinische Diagnosestellung

Die Diagnose einer (akuten) Arthritis orientiert sich klinisch an charakteristischen Merkmalen und kann grundsätzlich mit den Anzeichen Schwellung (Tumor), Überwärmung (Calor), Druckschmerzhaftigkeit (Dolor) und Rötung (Rubor) eines oder mehrerer betroffener Gelenke einhergehen. Diese Symptome, auch „Kardinalsymptome“, wurden bereits vor mehr als 2000 Jahren von Aulus Cornelius Celsus beschrieben und durch Galenos von Pergamon um das 5. Kardinalsymptom der Functio laesa, der gestörten Funktion ergänzt (6). Die Arthritis (griechisch Arthron = Gelenk, -itis = Entzündung) ist dabei ein Überbegriff für primäre und sekundäre entzündliche Gelenkerkrankungen, wobei diesen pathologisch-anatomisch eine Entzündung der Synovialmembran (= Synovialitis) zugrunde liegt. Die Symptome einer Arthritis, infolge chemisch / physikalischer, infektiöser oder autoimmuner Ätiologie sind die Folge der ausgelösten Durchblutungsstörung (lokaler Durchblutungssteigerung) durch aktivierte Effektorzellen und den Einsatz proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α u.a., sowie der Erregung von Nozizeptoren durch die freigesetzten Entzündungsmediatoren.

In der Folge kann diese zu einem Gelenkerguss (Hydarthros) oder auch blutigen Exsudat (Hämarthros) führen. Eine Einteilung der Arthritiden hinsichtlich ihres Befallsmusters - Anzahl der betroffenen Gelenke oder nach dem Verlauf in akute oder chronische Gelenkbeschwerden - kann zur Charakterisierung von Krankheitsmanifestationen genutzt werden oder auch wichtige differentialdiagnostische Hinweise geben. Die klinische Untersuchung vereint allgemein-internistische und neurologische Untersuchungen unter rheumatologischen Fragestellungen und Untersuchungstechniken. Bei der Untersuchung des Bewegungsapparates dienen die durch Inspektion, Palpation und Funktionsprüfung, aktiv wie passiv erhobenen Befunde der Beschreibung und damit der Beurteilung des Gelenkstatus. Eine differentialdiagnostische wie auch therapeutische Schwierigkeit ergibt sich vor allem in Krankheitsfrühstadien bei nicht gesicherter Diagnose, da rheumatische Systemerkrankungen sich meist nicht aufgrund eines einzelnen Krankheitsmerkmals unterscheiden lassen (7).

Die Diagnosestellung (*Abbildung 1*) beinhaltet daher neben den bereits aufgeführten körperlichen Untersuchungen technische wie auch laborchemische Untersuchungen als festen Bestandteil für Diagnose, Differentialdiagnose oder die Aktivitätsüberprüfung rheumatischer Systemerkrankungen². Technische Untersuchungen wie das konventionelle Röntgenbild gelten bei Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, neben dem klinischen Bild der Erkrankung, noch immer als „Goldstandard“ und wichtiges Hilfsmittel - auch für die Prognose und Verlaufsbeurteilung (8).

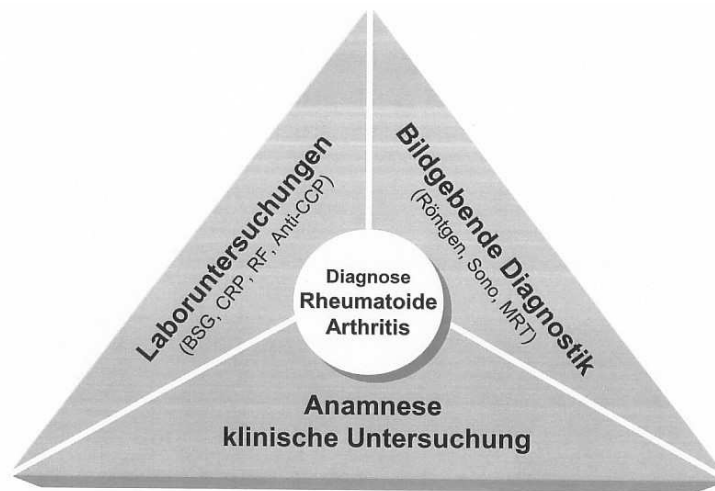


Abbildung 1: Diagnose der rheumatoiden Arthritis

Neben der konventionellen Röntgenuntersuchung stehen bei weiterführender gesicherter Indikation die Computertomographie (CT), Ganzkörperskelett-Szintigraphie, Arthrosonographie, Magnetresonanztomographie und die Osteodensitometrie als bildgebende Verfahren in der Rheumatologie zur Verfügung. Gerade auf dem Gebiet der bildgebenden Diagnostik entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen haben die Weiterentwicklungen von Sonographie, CT und insbesondere MRT in den letzten Jahren zu einer deutlichen Bereicherung geführt (9).

Laborchemische, einschließlich immunologischer Untersuchungen stellen ein weiteres Hilfsmittel der Diagnostik dar. Gleichmaßen wichtig ist für die Labordiagnostik wie auch der bereits beschriebenen bildgebenden Verfahren eine dem klinischen Bild entsprechende

² Strunk J, Lange U, Müller-Ladner U. Diagnostik und Therapie der Rheumatoiden Arthritis; DMW 2005; 130:1761-68

und damit rational und wirtschaftlich abgestimmte Vorgehensweise. Diese ebnet sowohl für die Diagnosestellung als auch für die Feststellung unerwünschter Therapie- und Arzneimittelnebenwirkungen den Weg. Weiterführende Untersuchungen bei klinischem Verdacht sind der direkte (z.B. Antigen oder DNS) oder auch indirekte (Antikörper) Erregernachweis bei infektiösen Arthritiden, die Bestimmung des HLA-Typs oder der Nachweis von Autoantikörpern (7). Der Diagnosestellung hilfreich kann ein methodisches Vorgehen nach Manifestationskriterien von Krankheitssymptomen sein. Durch definierte Merkmale im Rahmen von Klassifikationskriterien kann eine Erkrankung bei bisher nicht feststehender Diagnose häufig im zeitlichen Verlauf gesichert und damit einer klassifizierbaren Erkrankung zugeführt werden. Als klassisches Beispiel sollen die bereits 1956 publizierten und 1987 überarbeiteten ARA / ACR-Kriterien sowie die 2009 veröffentlichten ACR / EULAR-Kriterien für die rheumatoide Arthritis gelten³. Die eingeführten Kriterien dienen dabei in erster Linie nicht der Diagnosestellung, sondern der Klassifikation einer Erkrankung innerhalb einer Gruppe von Individuen und damit vor allem der Homogenisierung von zu vergleichenden Patientengruppen, respektive der aktuellen Kriterien von 2009 für Patienten mit möglichst frühem Krankheitsstadium. Bei den 1987 veröffentlichten ACR-Kriterien stellte die definierte Anzahl von Kriterien aus klinischer Untersuchung, röntgenmorphologischen und laborchemischen Veränderungen einen Kompromiss aus Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung meist fortgeschrittener Krankheitsmanifestationen dar. Sie dienten damit in erster Linie der Abgrenzung einer rheumatoiden Arthritis von anderen entzündlichen, die Gelenke betreffenden Erkrankungen und nicht der Frühdiagnosestellung bei nicht hinreichend differenziertem Krankheitsbild (10) - was einen wichtigen Ansatzpunkt für die Bedeutung und Möglichkeiten der heutigen, sich ständig weiterentwickelnden Bildgebung darstellt. Dennoch bestand eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Diagnosefindung, weshalb sie häufig in der klinischen Routine als Hilfe für die Diagnosestellung Verwendung fanden.

³ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69:1580-8

2. Stellenwert der bildgebenden Verfahren bei der Diagnose einer Arthritis

2.1 Konventionelle Röntgenuntersuchung

Sowohl jahrzehntelange Erfahrung mit den radiologischen Zeichen einer Arthritis, bestehende Graduierungen durch radiologische Scoringmethoden, als auch technische Vorteile machen nach wie vor den Einsatz der konventionellen Röntgenuntersuchung innerhalb der bildgebenden rheumatologischen Untersuchungen zu einem nicht zu ersetzenden Referenzstandard für Diagnostik und Prognostik (11). Durch die Möglichkeit, mit sehr hoher örtlicher, knöcherner Auflösung den Stützapparat und die artikulierenden Gelenkflächen abzubilden, aber auch durch die Bilderzeugung des umgebenden Stützgewebes, gewinnt man wichtige Basisinformationen. Gerade bei Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis spielt die konventionelle Röntgendiagnostik bis heute eine Rolle bei Diagnose, Differentialdiagnose und prognostischer Einschätzung (8). Die Folgen der Arthritis, in Form meist irreversibler Veränderungen an Knochen und Knorpel, werden als Röntgenbefunde in Form direkter- und indirekter entzündlicher Zeichen deutlich sichtbar. Diese schon in frühen Krankheitsstadien durch die Synovialitis bedingten Destruktionen führen im Verlauf zu Einschränkungen des Bewegungsumfangs, Gelenkdeformationen und Schmerzen in den betroffenen Gelenkregionen. Auch die seronegativen Arthritiden werden in der Regel mit Hilfe von klinischer Beurteilung, Labor und Röntgenbild diagnostiziert (12). Mittels der konventionellen Radiographie erhobene artikuläre Veränderungen fanden daher, als bisher einziges diagnostisch-bildgebendes Kriterium, auch Berücksichtigung in den Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis der American College of Rheumatology (ACR) von 1987 (13).

Neben der erstmaligen Dokumentation von spezifischen Krankheitsveränderungen spielt in der Folge die radiologische Dokumentation / der Nachweis für eine möglichst objektive Beurteilung einer Krankheitsprogression, gerade unter Einsatz krankheitsmodifizierender immunmodulatorischer medikamentöser Maßnahmen, eine wichtige Rolle (14) um einer zunehmenden Aktivität frühzeitig zu begegnen. Bei einer der Krankheitssymptomatik folgenden Diagnostik unter dem Verdacht auf das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis werden in der Routine dorsovolare (dv) Hand- und dorsoplantare (dpl) Fußaufnahmen bei Erstvorstellung und in der Folge nach 6, 12 und 24 Monaten empfohlen. Diese Aufnahmen

fassen zwar die am frühesten und häufigsten betroffenen Gelenkregionen, einschließlich ihrer kumulativen Veränderungen, zusammen, das Widerspiegeln von pathologischen und prognostisch wichtigen Frühveränderungen gelingt zum Beschwerdebeginn jedoch nur eingeschränkt.

Direkte und indirekte konventionell-radiologische Befunde in Frühdiagnostik und Verlauf obliegen einer zeitlich späten und damit auch geringen Änderungssensibilität, da die radiologische Progression erst mit einer Verzögerung von 6-12 Monaten sichtbar wird (15;16). Bei bereits bekannter höherer Sensitivität des MRT bezüglich des Nachweises entzündlich-knöcherner Veränderungen (17), gelingt erst ab einem magnetresonanztomographischen Erosionsvolumen von 20-30% ein zuverlässiger Nachweis in der konventionellen Radiographie der Metaphalangeal (MCP)-Gelenke (18). Desweiteren zeigt sich die etablierte diagnostische Nutzung des Ultraschalls (Sonographie, insbesondere die Arthrosonographie) für die Beurteilung umgebender Weichteile, aber auch in Hinblick auf den sensitiven Nachweis oberflächlicher, knöcherner Frühveränderungen der radiologischen Darstellung überlegen (19). Gerade bei der rheumatoiden Arthritis besteht bereits seit über einem Jahrzehnt ein Umdenken hinsichtlich Diagnostik und therapeutischem Konzept (20;21), weshalb die konventionelle Radiographie heute als „traditioneller Referenzstandard“ gegenüber bildgebenden Verfahren mit frühem Nachweis des entzündlichen Korrelates gilt (22;23). Die frühzeitige Verfolgung und zuverlässige Vorhersage des Krankheitsprozesses spielt dabei vor allem in der Diskussion um eine frühe und aggressive Therapie der Immunpathologie eine wesentliche Rolle (24-26).

Das radiologische Ausmaß korreliert gerade bei den degenerativen Arthroseschmerzen nur ungenügend mit der klinischen Symptomatik (27), was sich auch bei Frühfällen der rheumatoiden Arthritis mit noch fehlenden radiologisch-sichtbaren Gelenkdestruktionen / -veränderungen zeigt. Langjährige Krankheitsverläufe und der Grad der Behinderung, gemessen mit dem Health Assessment Questionnaire (HAQ), korrelieren dagegen eng mit den radiologisch erfassten Veränderungen in den radiologischen-Scores nach LARSEN und SHARP (28).

Physikalische Grundlagen der Röntgendiagnostik

Die für die Bilderentstehung in einer Röntgenröhre erzeugte Strahlung wird beim Durchtritt durch das zu untersuchende Objekt in Abhängigkeit von dessen Dicke, Dichte und atomarer Ordnungszahl abgeschwächt. So wird beispielsweise bei der Untersuchung des kompakten Knochens aufgrund des hohen Calcium- und Phosphatanteils die Röntgenstrahlung beim Durchtritt deutlich stärker absorbiert. Folglich führt dies zu einer geringeren Schwärzung des Röntgenfilms bzw. des Detektors bei der digitalen Radiographie. Der Knochen erscheint damit in der Projektion „heller“ (Röntgen-Negativbild).

Direkte und indirekte radiologische Zeichen einer Arthritis

Bei der Beurteilung radiologischer Zeichen ist die Kenntnis entzündlicher und degenerativer Gelenk- und Skelettveränderungen wichtig. Röntgenzeichen entzündlicher Gelenkerkrankungen können in arthritische Direktzeichen, arthritische Weichteilzeichen und arthritische Kollateralphänomene (indirekte Zeichen) nach DIHLMANN (29) eingeteilt werden. Arthritische Weichteilzeichen – Tage bis Wochen nach Arthritisbeginn – zählen zu den frühen Zeichen. Zu ihnen gehören das Auftreten von periartikulären Schwellungen und / oder intraartikulären Ergüssen. Kollateralphänomene zeigen sich nach Wochen bis Monaten und bestehen aus bandförmigen, manchmal auch fleckigen gelenknahen Osteopeniezonen als sichtbare röntgenologische Demineralisation. Arthritische Direktzeichen werden schließlich – abhängig von der Entzündungsaktivität der Erkrankung – als Spätzeichen nach Monaten bis Jahren sichtbar. Hierunter versteht man kleine Konturdefekte (Erosion), Usuren (tiefer greifende Knochendestruktionen), Arrosionen der subchondralen Grenzlamelle (Frühzeichen), konzentrische Gelenkspaltverschmälerung (Hinweis auf Knorpelschwund), Signal- oder Begleitzystenbildung (Osteolyse als erstes oder in Kombination mit weiteren Direktzeichen), Gelenkfehlstellung (Subluxation), sowie Mutilationen und Ankylosen als Endstadien der Arthritis. Als Arthrosezeichen in der radiologischen Diagnostik zählen die asymmetrische Gelenkspaltverschmälerung, Weichteilschwellung bei aktivierter Arthrose, gelenknahe Osteosklerose (subchondrale Spongiosaverdichtungen; im Gegensatz zur gelenknahen Osteopenie bei Arthritis), Geröllzystenbildung (reaktiv an überlasteten Gelenkbereichen), Randosteophytose, sowie ebenfalls Subluxationen.

Radiologische Scoringmethoden

Gerade in Hinblick auf den Wunsch nach einer objektiven, nicht dem wechselhaften klinischen Bild folgenden Wiedergabe des Krankheitsstadiums, aber auch für die Wiedergabe von Therapieeffekten, für Verlaufskontrolle, Studienzwecke oder klinisch-pharmazeutische Prüfungen, gibt es seit Jahrzehnten Bemühungen um die Quantifizierung von Röntgenbildveränderungen. Ziel der vornehmlich für die rheumatoide Arthritis geschaffenen Scoringmethoden war die Beurteilung des Schweregrades, durch Erfassung sowohl von definitiven knöchernen Veränderungen / Destruktionen, als auch weiteren krankheitsaktivitätsbedingten Veränderungen auf den angefertigten Röntgenbildern. Scoringmethoden ermöglichen damit eine fortlaufende Dokumentation mit Quantifizierung der Destruktion im Rahmen des Krankheitsverlaufs und damit eine Prognoseabschätzung. Neben bekannten methodischen Schwächen einzelner Scoringmethoden (30), dokumentieren diese nur den zum Zeitpunkt bestehenden knöchernen Status. Die frühe Entzündungsaktivität oder der im Verlauf bestehende bzw. fehlende Entzündungsprozess an sich, wird nicht erkannt, ebenso wenig wird eine Aussage über die Gelenkfunktion getroffen. Zwar können Heilphänomene in Folgeuntersuchungen erfasst werden, viel häufiger zeigt sich jedoch eine reine Abbildungen des fortschreitenden Destruktionsprozesses an Gelenken und Knochen. Sie stellen damit rein reflektierende Methoden dar, deren Parameter vornehmlich die Gelenkzerstörung abschätzen und damit bei langfristiger Betrachtung die Progression und anwachsende Behinderung des Patienten dokumentieren. Scoringmethoden der Röntgenprogression bleiben damit, nicht zuletzt aufgrund des gesteigerten Zeitbedarfs für ihre Erhebung, in ihrer Anwendung zumeist klinischen Studien vorbehalten.

Eine erste Einteilung, bei der die Zuordnung zum jeweiligen Schweregrad [I-IV] der Arthritis durch das am stärksten betroffene Gelenk erfolgte, geht bereits auf die Beurteilung nach STEINBROCKER 1949 (31) zurück. Klinisch geht diese zumeist mit einer nur mangelhaften Repräsentation / Korrelation einher. Methoden, welche die Bewertung zahlreicher Gelenke einschließen und damit eine bessere Aussagekraft, bei detaillierterem Überblick über den mittleren Destruktionsgrad zulassen, sind die Methode nach LARSEN 1977 (32) und deren Modifikationen von LARSEN und THOEN 1987 (33), RAU und HERBORN 1995 (34), SCOTT 1995 (35), EDMONDS 1999 (36), sowie der RATINGEN Score von 1998 (37). Das Prinzip einer prozentualen Abschätzung der knöchernen Destruktion beim RATINGEN-Score ist dabei ebenfalls Teil des seit 1998 für die Graduierung bildmorphologischer Veränderungen

von MRT-Bildern entwickelten Scoringssystem des RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score) der OMERACT-Konferenz (Outcome Measures in Rheumatology) (38). Dieses zunächst für die Hochfeld-MRT entwickelte und validierte semiquantitative Verfahren ist in modifizierter Form auch für die Niederfeld-MRT-Dokumentation im Rahmen des Projektes RemissionPlus an bundesweit 8 deutschen Zentren evaluiert worden (OSTENDORF B et al., 36. Kongress der DGRh 2008)⁴.

2.2 *Magnetresonanztomographie*

Ausgehend von den Arbeiten von MANSFIELD und LAUTERBUR (39;40) aus dem Jahre 1973 wird das Phänomen der magnetischen Kernspinresonanz in der Medizin als bildgebendes Verfahren eingesetzt, was als Magnetresonanztomographie (MRT) bezeichnet wird. Seit den 80er Jahren sind Magnetresonanztomographen unterschiedlicher Magnetfeldstärke als Geräte in der Routinediagnostik verfügbar. Durch ständige technische Weiterentwicklung und Forschung hat die MRT als bildgebendes Verfahren unter anderem in der Rheumatologie zu einer erheblichen Erweiterung des diagnostischen Spektrums geführt. Durch das Verfahren ist es nicht nur möglich, mit hoher örtlicher Auflösung und gleichzeitig bestehender sehr guter Gewebedifferenzierung Aussagen über Knochen- und Weichteilgewebe zu treffen, sondern auch durch die vielfältige Sequenzauswahl Kontraste gezielt für die muskuloskelettale Diagnostik einzusetzen. Als Schnittbildverfahren erlaubt es eine zwei- oder drei-dimensionale Darstellung von Gelenkstrukturen, mit der Möglichkeit beliebige Schnitte in alle drei Raumrichtungen des untersuchten Volumens (multiplanare Darstellung) zu erstellen. Weiterhin besteht die Option einer digitalen Rekonstruktion innerhalb des bestehenden 3D-Datensatzes hin zu interessierenden Bildebenen, auch nach einer Untersuchungssitzung (multiplanare Rekonstruktion – MPR). Damit kann die Schnittführung anatomischen Verläufen angepasst (z.B. Sehnen oder Bändern) oder benachbarte Gelenke in achsenparalleler Orientierung dargestellt werden.

⁴ www.dgrh.de/fileadmin/media/die_dgrh/jahreskongress/abstracts_2008_PDFs/K08_BB.06.pdf

Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die MRT beruht auf der Ausnutzung des quantenphysikalischen Kernspins von Atomkernen. Während sich die damit verbundenen magnetischen Momente bei Kernen mit gerader Nukleonenzahl gegenseitig kompensieren, bleibt bei Kernen ungerader Nukleonenzahl ein effektives, nach außen hin messbares magnetisches Moment bestehen, wodurch sie zur Bildgebung eingesetzt werden können. Im menschlichen Körper wird in der Regel der Kernspin des Wasserstoffs verwendet, da dieses Element in Wasser- und Fettmolekülen in großer Zahl vorhanden ist, was in einer hohen Signalstärke resultiert. In meist experimentellen Stadien finden Untersuchungen auch auf Basis von anderen Kernen wie Natrium, Phosphor und Fluor statt (41;42). Während die magnetischen Momente der Atomkerne ohne Einwirkung eines äußeren Magnetfeldes zufällig in alle Raumrichtungen ausgerichtet sind und sich dadurch vollständig aufheben, führt das Anlegen eines starken externen Feldes (B_0) zur Ausbildung einer makroskopischen Magnetisierung in Feldrichtung. Die Stärke dieser Magnetisierung ist proportional zu B_0 und antiproportional zur absoluten Temperatur. Da letztere in der Medizin durch die Körpertemperatur festgelegt ist, ist es notwendig ein sehr starkes äußeres Magnetfeld zu verwenden, um eine ausreichende Magnetisierung des zu untersuchenden Gewebes zu erreichen. Die in der klinischen Routine verwendeten Tomographen erzeugen Magnetfeldstärken von 0,2 - 3 Tesla, was dem 60.000-fachen des Erdmagnetfeldes entspricht.

Gemäß der Larmor-Gleichung $\omega = \gamma B_0$ existiert eine feldstärkeabhängige Resonanzfrequenz, wobei γ eine kernspezifische Konstante darstellt und als *gyromagnetisches Verhältnis* bezeichnet wird. Die Larmorfrequenz des Wasserstoffs bei einer Feldstärke $B_0 = 1,5 \text{ T}$ beträgt ~63 MHz und liegt damit im Frequenzbereich der (nicht-ionisierenden) Radiowellen. Wird ein in der Ebene senkrecht zum statischen Magnetfeld zirkular polarisiertes hochfrequentes Magnetfeld (HF-Impuls) mit der Resonanzfrequenz eingestrahlt, so wird die Magnetisierung aus der B_0 -Richtung ausgelenkt. Die ausgelenkte Magnetisierung rotiert nun mit der Larmorfrequenz um die Richtung des statischen Feldes B_0 , wodurch in den Empfangsspulen des Gerätes eine messbare Wechselspannung induziert wird (Faraday'sches Induktionsgesetz). Nach Abschalten des HF-Impulses kehrt das Spinsystem in seine Ausgangslage zurück. Die Magnetisierungskomponente senkrecht zu B_0 (transversale Magnetisierung) wird durch Wechselwirkungen der Spins untereinander abgebaut. Gleichzeitig relaxiert die Komponente in B_0 -Richtung (longitudinale Magnetisierung) durch Wechselwirkung mit dem umliegenden Molekülgitter auf ihre ursprüngliche Stärke.

Die diesen beiden Prozessen zugrundeliegenden Zeitparameter T1 (longitudinal) und T2 (transversal) sind dabei gewebespezifisch und erzeugen in der MRT den Bildkontrast. Dabei entscheidet die gewählte Abfolge (Sequenz) von HF-Impulsen und überlagerten Zusatzmagnetfeldern vor und während der Signalauslese über die gewünschte T1/T2-Wichtung des Bildkontrastes. Diese Zusatzmagnetfelder (Gradienten), deren Stärke linear in einer der drei Raumrichtung variiert, werden durch Magnetspulen erzeugt und sind fester Bestandteil eines jeden MR-Tomographen. Durch die räumliche Manipulation des externen Feldes wird die Larmorfrequenz ortsabhängig $[\omega(x,y,z) = \gamma(B_0 + G_x \cdot x + G_y \cdot y + G_z \cdot z)]$, was sowohl eine schichtselektive Anregung eines Teilvolumens als auch eine Kodierung des Messsignals ermöglicht. Durch Frequenzanalyse mithilfe der computergestützten Fourier-Transformation wird das gemessene Signal entschlüsselt und in Bilddaten umgerechnet.

Die Bedeutung der Magnetresonanztomographie besteht in der hohen Sensitivität des Nachweises von Weichteilveränderungen und Knochenläsionen am Bewegungsapparat. Gerade in Hinblick auf die Detektion frühentzündlicher, knöcherner Veränderungen und damit der beginnenden Gelenkzerstörung, ist das MRT im Nachweis von kleinen Erosionen dem Nativröntgen überlegen (43). Durch Abbildung des signalreichen Knochenmarks ist die Magnetresonanztomographie weiterhin in der Lage intramedulläre Ödeme (Knochenmarködem) (*Abbildung 2*) (44;45) darzustellen, welche sich im Rahmen der veröffentlichten CIMESTR-Studie (46) hinsichtlich der radiologischen Progression als wichtigste unabhängige Voraussagewerte für die Progression von Erosionen herausstellten. Prozesse im Knochenmark können als frühes Entzündungszeichen gewertet werden (47), womit der Nachweis sowohl diagnose- als auch, aufgrund des im Krankheitsverlauf in Erosionen übergehenden Verhaltens, prognose- / funktionsrelevant ist (48;49).

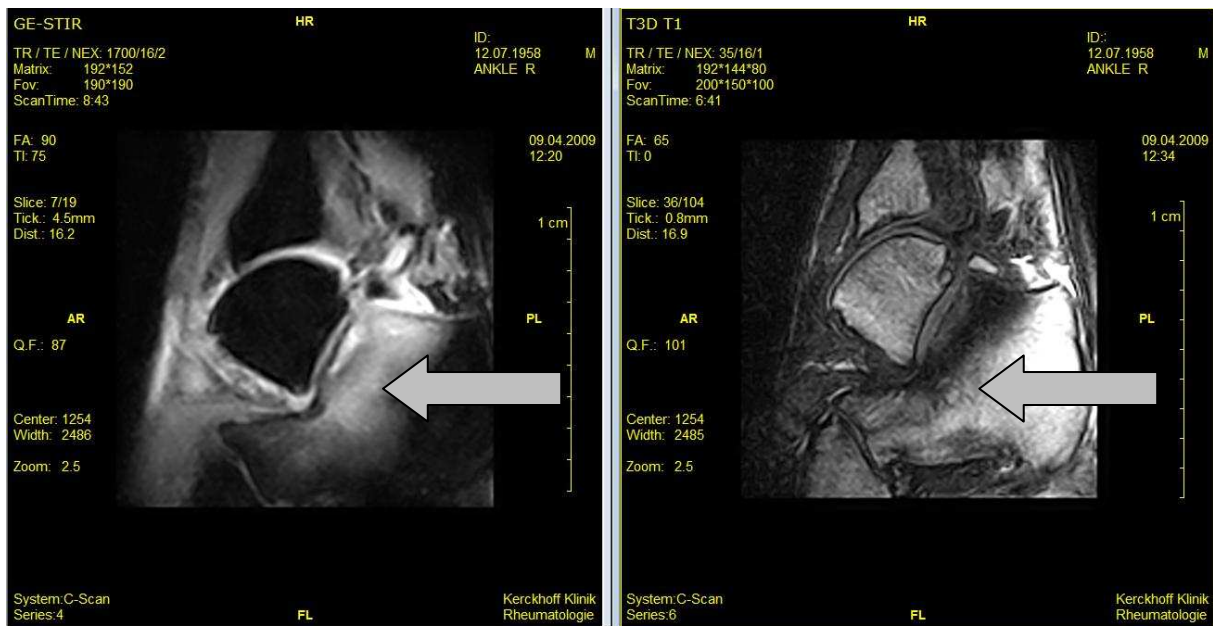


Abbildung 2: ausgeprägtes Knochenmarködem des rechten Calcaneus – Frühbefund einer knöchernen Gelenkbeteiligung

a) linke Abbildung: 2D fettunterdrückte T2-Sequenz (STIR), b) rechte Abbildung: 3D GradientenEcho T1

Der hohe Weichteilkontrast mit der direkten Darstellung von Muskulatur, Sehnen- / Bandanteilen, Knorpel und vor allem des Gelenkbinnenraumes mit Darstellung synovialer Veränderungen besitzt größte Bedeutung für die Rheumatologie. Die MRT ist in der Lage, eine mögliche progressive, strukturelle Destruktion durch fortbestehende niedrige Entzündungsaktivität trotz eingeleiteter medikamentöser Basistherapie und klinisch / laborchemischer Remission aufzuzeigen (50). Intravenös appliziertes paramagnetisches Kontrastmittel basierend auf dem Element Gadolinium (Gadolinium-DTPA) ermöglicht es, durch Beeinflussung des Geweberelaxationsverhaltens die Beurteilung der Weichteilperfusion und damit die Identifizierung von Synovialisproliferationen (51) und Unterscheidung zwischen fibröser oder proliferativer (hypervaskularisierter) Synovialitis zu treffen (52-54). Weiterhin konnte in prospektiven Therapiestudien mit DMARD der medikamentöse Einfluss auf die synoviale Aktivität mit Änderung des Kontrastmittelenhancements gezeigt werden (55). Daher ist die Magnetresonanztomographie inzwischen bei der Beurteilung einer Cervikalarthritis (Fragestellung nach pannusförmiger Proliferation und eventueller Myelonkompression) oder der Arthritis der Sakroiliakgelenke (wegweisend für Spondylarthropathien wie der ankylosierenden Spondylitis) ein etabliertes Verfahren und aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Die Magnetresonanztomographie ist damit in der Lage, Aspekte zur Ätiopathologie, Frühdiagnostik und Verlaufsbeurteilung aufzuzeigen.

Scoringmethoden für MRT-Untersuchungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, wie sie bereits bei konventionellen Röntgenuntersuchungen Anwendung finden, können nach Vorschlägen der OMERACT-Gruppe für die Einteilung und damit Schweregradeinstufung genutzt werden. Vielfach sind die Untersuchungsergebnisse von Hoch- und Niederfeldgeräten vergleichbar (56). Deutliche Nachteile der MRT gerade gegenüber der Arthrosonographie stellen die hohen Kosten einer MR-Untersuchung, die Verfügbarkeit, die Untersuchungsdauer mit damit verbundener Patientenbelastung, die noch eingeschränkte Darstellung dynamischer Bewegungsabläufe, sowie die absoluten und relativen Kontraindikationen (*Tabelle 1*) und Gefahren aufgrund des starken statischen Magnetfeldes dar. Offene, dedizierte MRT-Geräte besitzen häufig eine größere Patientenakzeptanz aufgrund der komfortableren Lagerung, geringeren Geräuschbelastung und seltener hervorgerufenen klaustrophobischen Angstzuständen (57).

Tabelle 1: Kontraindikationen MR-Untersuchung

Absolute Kontraindikation	Relative Kontraindikation
Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, Insulin- und Schmerzpumpen, Neurostimulatoren	Ferromagnetische Endoprothesen Herzklappen mit ferromagnetischen Bestandteilen sowie magnetische Aneurysma-Clips und Kava-Schirme (je nach Material) metallische Fremdkörper (insbesondere im Auge), Frühschwangerschaft (erstes Trimenon) größere Metallsplinter (z.B. Granatsplinter)

2.3 Arthrosonographie

Das diagnostische Verfahren des Ultraschalls (Sonographie) ist eine nicht invasive, weit verbreitete und schnell durchführbare Untersuchungsmethode (58;59). Über die Möglichkeit, sowohl rein statische als auch dynamische Schnittbilder zu erstellen, gewinnt man neben wichtigen anatomisch-morphologischen Erkenntnissen auch funktionelle Informationen über mögliche pathologische Veränderungen. Die Arthrosonographie stellt in der rheumatologischen Diagnostik – aufgrund ihrer besonderen Eignung für die Darstellung von Weichteilveränderungen – ein etabliertes Verfahren mit festem Stellenwert für die Beurteilung von artikulären und periartikulären Strukturen dar (60). Sie ermöglicht sowohl den direkten Nachweis des pathologischen Substrates, der Synovialitis, als auch begleitender entzündlicher

Erscheinungen wie Ergussbildung, Tenosynovitis und Bursitis. Darüber hinaus gelingt bei sonographischer Zugänglichkeit die Darstellung von frühen oberflächlichen Knochenläsionen (Erosionen), die sich bisweilen in der für die Entscheidungsgrundlage häufig ausschlaggebenden Untersuchung im konventionellen Röntgenbild früh-radiologisch nicht zeigen (43;61;62). In der Rheumatologie findet sie häufig ergänzend zur körperlichen Untersuchung als primäres bildgebendes Verfahren für Frühdiagnose und objektive Therapieüberwachung Anwendung. Klinische Studien zeigen, dass die Sonographie gerade im Hinblick auf frühentzündliche Veränderungen der diskriminatorischen klinischen Untersuchung in ihrer Sensitivität überlegen ist (43;63). Eine Differenzierung zwischen einzelnen entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen gelingt hinsichtlich der Ätiologie sonomorphologisch nicht, weshalb die Befunde in Zusammenhang mit der durchgeführten klinischen Untersuchung und individuellen Symptomatik stehen sollten. Befunde in der Arthrosonographie ergeben sich aus der Beschreibung der Echogenität, der Dynamik während der Untersuchung (Kompressibilität, Gleiten, Stabilität) und eines positiven / negativen Power-Doppler-Befundes (64). Ähnlich den röntgenologischen Arthritiszeichen lassen sich auch beim Ultraschall unspezifische von spezifischen Zeichen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen an den Hand- und Fingergelenken unterscheiden. Da sich mit höherer Frequenz der Ultraschallschallsonde eine technisch höhere Ortsauflösung, mit niedriger Frequenz eine höhere Eindringtiefe erzielen lässt, verzichtet man im Allgemeinen bei der Arthrosonographie – bei meist unmittelbar unterhalb des Hautniveaus liegenden Strukturen – auf die erweiterte Eindringtiefe zugunsten der höheren Bildauflösung. Daher haben sich in der Regel Linearschallköpfe mit 5, 7,5 und 9 MHz, für eine noch aussagekräftigere Untersuchung der Finger und Zehen sogar Schallköpfe bis 20 MHz bewährt. Durch den Fortschritt bei Gerätetechnologie und Ultraschallsonden, sowie der Entwicklung neuer Techniken wie beispielsweise der Applikation von Ultraschallkontrastmitteln, haben sich in den vergangenen Jahren der Einsatzbereich und das diagnostische Spektrum deutlich erweitert. Neben dem zwei-dimensionalen B-Bild (brightness mode) werden wichtige Zusatzinformationen über die Hyperämie durch Zuschaltung des Farb-Doppler-Verfahrens und Power-Doppler-Verfahrens gewonnen. Die Kombination aus Ultraschall-B-Bild und Doppler-Funktion ergibt dabei die Duplex-Sonographie. Als fester Bestandteil der klinischen Routine spiegeln diese technischen Darstellungsmethoden die gesteigerte synoviale Durchblutung unter dem pathophysiologischen Hintergrund einer Vasodilatation und Angiogenese wieder (65). Hinsichtlich des positiven Befundes einer Synovialitis in der Power-Doppler-Darstellung ergaben erste Vergleiche eine Sensitivität von 88,8% und Spezifität von 97,9% unter Referenz

einer kontrastmittelunterstützten Hochfeld-MRT-Untersuchung bei Patienten mit bekannter rheumatoider Arthritis (66). Neben der quantifizierenden Darstellung synovialer Perfusion (67;68), aber auch hinsichtlich des prognostischen Wertes als Prädiktor entzündlich-bedingter knöcherner Veränderungen (69) erbringt die Dopplerdarstellung für den Entscheidungsprozess eine gute Aussage über das Ausmaß, die Aktivität und die Lokalisation entzündlicher Gelenkerkrankungen (66;70).

Durch die sensitive Darstellung von Gelenkergüssen und Synovialisproliferationen erleichtert die Sonographie die Punktion eines Gelenkes oder des Weichteilgewebes durch Lokalisierung der optimalen Punktionsstelle. Die therapeutische Behandlungsmöglichkeit (Aspiration, Instillation) oder die Gewinnung von Untersuchungsmaterial für Histologie, Zytologie oder Mikrobiologie stellen dabei denkbare Optionen dar. Neue Entwicklungen wie der Einsatz der kontrastmittelunterstützten Sonographie in der Rheumatologie sind zur Zeit Studiengegenstand, insbesondere aktueller Arzneimittelstudien (71). Die durch Hüllsubstanzen eingeschlossenen Luft- oder Gasbläschen (Substanzen der ersten und zweiten Generation) führen bei Wechselwirkung mit den Schallwellen der Ultraschallsonde zu einer gesteigerten Darstellung der Vaskularisation und damit Einschätzung der Entzündungsaktivität (72).

Im Zuge der Standardisierung von Untersuchungsabläufen für die Qualitätssicherung, nicht zuletzt aufgrund der bestehenden Abhängigkeit des erhobenen Befundes vom Ausbildungs- und Erfahrungsgrad des sonographierenden Untersuchers, bieten sowohl die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), die europäische Organisation EULAR als auch der Arbeitskreis Sonographie der DGRh Empfehlungen für Indikation, Durchführung und Beurteilung an.

Nachteile der Methode bestehen in den physikalisch bedingten Abbildungsgesetzmäßigkeiten, wie zum Beispiel der fast vollständigen Reflexion an der Knochenoberfläche. Daher sind intraartikuläre Prozesse nur bei randständigen Befunden (z.B. Pannusproliferation), intraossäre Prozesse sonographisch nicht beurteilbar. Weitere Phänomene / Artefakte wie Schallschatten, Schalllöcher mit dahinter liegender scheinbarer dorsaler Schallverstärkung oder Beugeartefakte sind Ausdruck für die Interaktion zwischen den ausgesendeten Ultraschallwellen mit den zu untersuchenden Gewebestrukturen. Weiterhin besteht eine Limitation der Methode durch den zu treffenden Kompromiss zwischen der örtlichen Auflösung und Eindringtiefe der Untersuchungsregion.

Technische Grundlagen

Die Darstellungsmöglichkeit im Rahmen der Arthrosonographie, wie auch der Sonographie generell, beruht auf Abbildungsgesetzmäßigkeiten, welche sich aus der Schwächung, Brechung und Beugung ausgesendeter Schallwellen beim Durchtritt durch ein Medium und deren Reflexion (Echo) an Gewebegrenzflächen ergeben. Ultraschall ist dabei die Bezeichnung für mechanische Schwingungen, die definitionsgemäß im Frequenzintervall zwischen 20 kHz und 1 GHz liegen. In der medizinischen Diagnostik verwendete Ultraschallsonden arbeiten in der Regel mit Frequenzen zwischen 2 und 20 MHz. Echos als messbare Reflexionen von Schallwellen treten am Übergang zweier Medien mit unterschiedlichen Schalleigenschaften auf. Die Menge der reflektierten Schallenergie ist dabei abhängig vom Schallwellenwiderstand (akustischer Impedanzunterschied), definiert durch das Produkt aus Schallgeschwindigkeit und Dichte. Für die Ultraschallerzeugung werden vornehmlich Wandlermaterialien aus piezoelektrischen Kristallen oder Keramiken verwendet. Physikalisch entscheidend ist einerseits die Eigenschaft, dass nach Anschluss an eine hochfrequente Wechselspannungsquelle eine periodische, mechanische Deformierung des Kristalls eintritt (inverser piezoelektrischer Effekt). Diese Deformierung erfolgt dabei im Rhythmus des anliegenden elektrischen Feldes und führt zur Entstehung einer mechanischen Schwingung. Andererseits induzieren die reflektierten Schallwellen (Echos) aus dem Untersuchungsgebiet im piezoelektrischen Wandlermaterial eine wiederum messbare elektrische Spannung (direkter piezoelektrischer Effekt). Die Ultraschallsonde dient damit sowohl als Sendereinheit als auch als Schallempfänger. Das im Allgemeinen für die Bilderzeugung und damit diagnostische Aussagekraft verwendete Prinzip des Impuls-Echo-Verfahrens nutzt sowohl die akustischen Effekte durch Interaktion der Schallwellen mit dem Gewebe (Intensität des Echos), als auch die Zeitspanne zwischen Pulsabgabe und Echoankunft (Tiefenbestimmung) aus. Bei konstanter Ausbreitungsgeschwindigkeit berechnet sich die Tiefe einer Grenzfläche im Körper nach der Weg-Zeit-Beziehung:

$$d = T \cdot v / 2$$

d = Abstand zwischen Schallkopf und reflektierender Grenzfläche

T = Laufzeit des Schalls vom Schallkopf zur reflektierenden Grenzfläche und zurück

v = Schallgeschwindigkeit / Ausbreitungsgeschwindigkeit des Mediums

(in Wasser und organischem Gewebe etwa 1600m/s)

a) B-Bild-Verfahren

Mit Hilfe des B-Bild-Verfahrens, welches eine anschauliche Darstellung der Topographie innerhalb des Untersuchungsgebietes erlaubt, werden die aus der Untersuchungsregion empfangenen Echos entsprechend ihrer Amplitude durch Bildpunkte unterschiedlicher Grauabstufungen dargestellt. Dadurch ist man in der Lage, die ermittelten echogenen Grenzflächen in einem zweidimensionalen Horizontalschnitt der Region darzustellen. Das B-Bild-Verfahren erlaubt durch schnelle elektronische Ansteuerung und Echoauswertung eine hohe Bildwiederholungsfrequenz und eine damit zeitlich kontinuierliche Darstellung als Real-time-Sonographie.

b) Farbdoppler-Verfahren / Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)

Der erstmals durch den österreichischen Physiker Christian DOPPLER 1842 beschriebene und nach ihm benannte Doppler-Effekt beruht auf der Frequenzverschiebung (auch Dopplerfrequenz oder Doppler-shift genannt) einer Schallwelle bei relativer Bewegung von Schallsender und Schallempfänger zueinander. Dieses vor allem in der Gefäßdiagnostik eingesetzte Ultraschallverfahren detektiert dabei Frequenzänderungen zwischen Sende- und Echofrequenz, die nach Reflektion an korpuskulären Anteilen des strömenden Blutes von der Ultraschallsonde registriert werden. Die Frequenzverschiebung nimmt dabei proportional zur Sendefrequenz der Ultraschallsonde und zur Flussgeschwindigkeit zu. Durch Bestimmung des Vorzeichens der mittleren Dopplerverschiebung ist im B-Bild desweiteren eine intensitätsbestimmte Farbkodierung der Bewegung auf den Schallkopf zu oder vom Schallkopf weg möglich (Farbdoppler-Verfahren / Duplexsonographie). In Abhängigkeit des Einstrahlwinkels des Schallkopfes nimmt die Dopplerverschiebung mit zunehmendem Winkel ab, bei senkrechtem Stand (90°) ist eine Bestimmung der Frequenzverschiebung, gemäß der Dopplerformel, nicht möglich.

Dopplerformel:

$$\Delta F = 2F V/v \cos \alpha$$

ΔF	=	<i>Doppler-Frequenzverschiebung</i>
F	=	<i>Sendefrequenz der Ultraschallsonde</i>
V	=	<i>Bewegungsgeschwindigkeit der Quelle (Erythrozyten)</i>
v	=	<i>Schallgeschwindigkeit im Medium</i>
α	=	<i>Einstrahlwinkel zwischen Ultraschallsonde und Flussrichtung des Blutes</i>

Für die sonographische Frequenzanalyse mittels eines Doppler-Ultraschallgerätes stehen zwei mögliche Verfahren zur Verfügung:

- 1.) Continuous-wave-(CW)-Verfahren: kontinuierliche Registrierung des Doppler-Signals
Vorteil: Registrierung hoher Flussgeschwindigkeiten möglich. Kein Aliasing-Phänomen
Nachteil: fehlende räumliche Trennung mit Erfassung mehrerer Frequenzverschiebungen
- 2.) Pulse-wave-(PW-)Verfahren: gepulste Ultraschallwellenpakete einer bestimmten Frequenz = pulse repetition frequency / PRF
Vorteil: gezielte räumliche Detektion
Nachteil: Aliasing-Phänomen bei zu niedriger PRF, begrenzte messbare Flussgeschwindigkeit

c) Power-Doppler-Verfahren

Die Power-Doppler-Technik (synonym Power-Angio-Verfahren, Amplituden- oder Intensitäts-Doppler) basiert ebenfalls auf der Detektion von Doppler-Frequenzverschiebungen. Dieses bereits seit den 80er Jahren verfügbare Verfahren erlangte ab 1993 nach Arbeiten von RUBIN und ADLER (73) eine bis heute zunehmende Popularität und Implementierung in Ultraschallsystemen. Im Gegensatz zur FKDS wird allein die quantitative Häufigkeit gemessener Dopplerfrequenzen in Abhängigkeit von Anzahl und Dichte der fließenden korpuskulären Anteile gezählt und nach mathematischer Integration durch eine farbige Intensitätsskala [gelb-rot] wiedergegeben. Bei Verlust der farblichen Flussrichtungsdiskriminierung ermöglicht das Verfahren durch Verwendung von sehr niedrigen Pulswiederholungsfrequenzen das Aufzeigen bereits geringer Doppler-Verschiebungen und weist damit insgesamt eine höhere Sensitivität für Blutflüsse in kleinsten Gefäßen auf. Zudem ist das Verfahren weitestgehend unabhängig vom verwendeten Einstrahlwinkel des Schallkopfes. Nachteilig stellen sich neben der fehlenden Richtungskodierung der weniger gut erkennbare pulsatile Blutflusscharakter sowie die erhöhte Empfindlichkeit für untersuchungsbedingte Bewegungsartefakte dar.

3. Methodik

3.1 Das Patientenkollektiv

Nach erfolgter Genehmigung des Antrages zur Beurteilung eines medizinischen Forschungsvorhabens durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vom Mai 2007, wurden insgesamt 50 Patienten (17 Männer, 33 Frauen in einem Durchschnittsalter von $57 \pm 11,4$ Jahren) in einer offenen Querschnittsstudie zur diagnostischen Prüfung an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Lehrstuhl für Rheumatologie der Universität Gießen, untersucht. Der Untersuchungszeitraum der Studie begann im Mai 2007 und endete im Februar 2008. Im Rahmen der Studienzielsetzung, der Validierung von Arthrosonographie und Niederfeld-Magnetresonanztomographie anhand der klinischen Diagnose als bildgebende Verfahren für die Diagnosestellung einer Arthritis, hatte das eingeschlossene Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung keine gesicherte rheumatologische Diagnose. Es bestand bei den konsekutiv eingeschlossenen Probanden der begründete Verdacht auf das Vorliegen einer Arthritis mit Schmerzen / Schwellungen an Hand- und / oder Fingergelenken (*Abbildung 3*). Die grundlegende Fragestellung unter der diese prospektive Studie angelegt wurde, war die einer Phase III für diagnostische Studien nach SACKETT et al. (5) – die Möglichkeit mit Hilfe eines Testergebnisses Patienten mit einer Funktionsstörung, in diesem Fall im Sinne einer Arthritis, unter denen mit dem klinischen Verdacht zu diagnostizieren [“*The architecture of diagnostic research – phase III question: Does the test result distinguish patients with and without the target disorder among patients in whom it is clinically reasonable to suspect that the disease is present?*“].

Studiendiagramm: „**Diagnostische Wertigkeit des Niederfeld MRT und der Gelenksonographie in der Frühdiagnose einer Arthritis**“

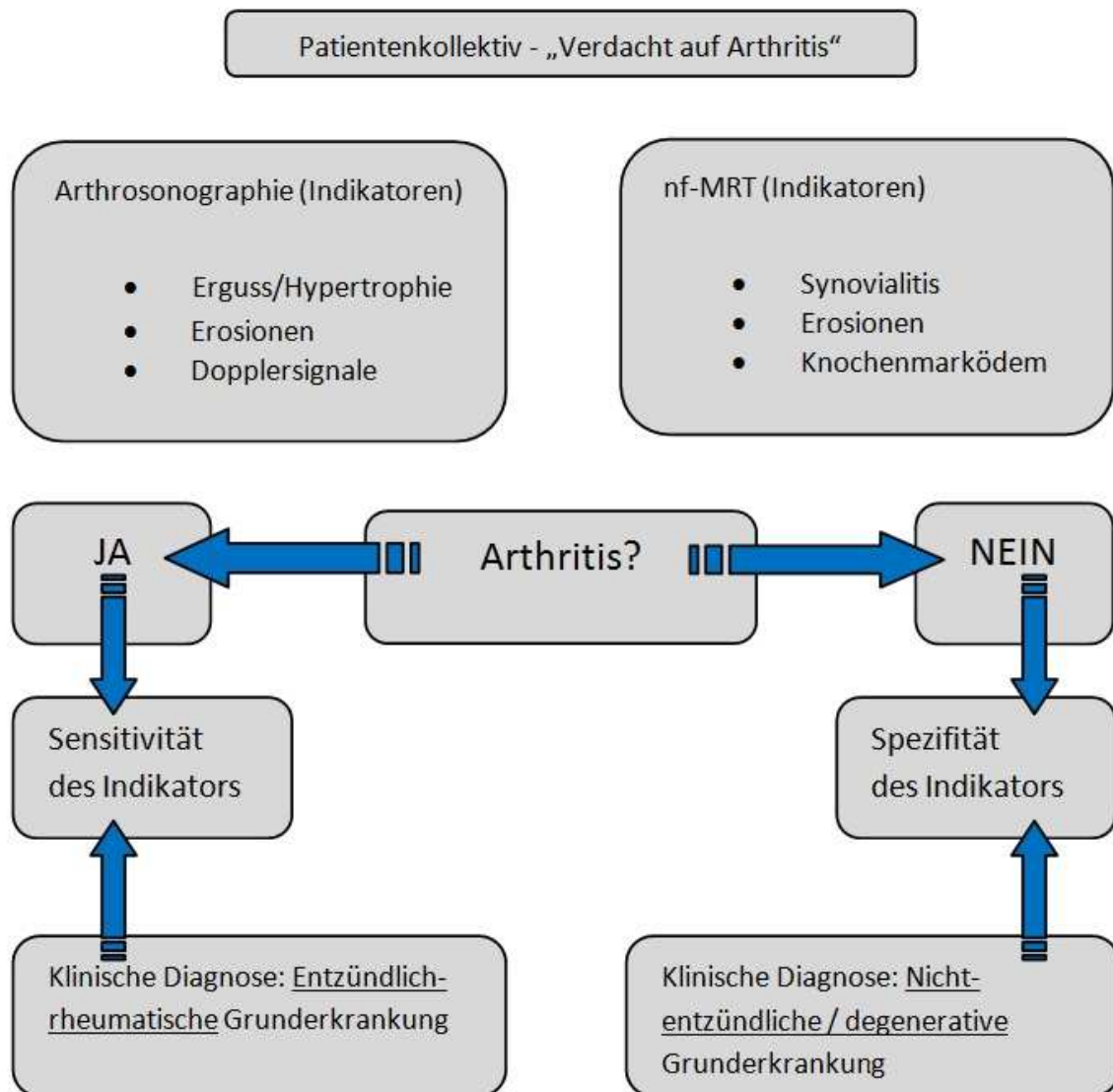


Abbildung 3: Studiendiagramm

Aufklärung und Einverständniserklärung des Patienten

Vor Studienaufnahme und den damit assoziierten Untersuchungen wurden die Patienten in mündlicher und schriftlicher, patientenverständlicher Information über Inhalt, Ziel und mögliche Konsequenzen sowie potentielle Nebenwirkungen (beispielsweise i.v. MRT-Kontrastmittelgabe – siehe 3.5) der Studie aufgeklärt. Die Einverständniserklärung mit Angabe des Datums wurde sowohl vom Probanden als auch vom Studienarzt unterzeichnet. Jeder Patient erhielt ein Informationsblatt sowie eine Kopie seiner Einverständniserklärung.

Einschlusskriterien / Voraussetzungen für die Studienaufnahme:

- Verdacht auf Arthritis
- Schmerzhaftigkeit in ≥ 1 Hand / Fingergelenk
- Unklare Diagnose

Ausschlusskriterien:

- Feststehende Diagnose
- Vorausgegangene Cortison- oder antiinflammatorische Basistherapie
- Kontraindikation für MRT Untersuchung: Herzschrittmacher, frische OP mit Clips < 6 Wochen, Schwangerschaft im 1. Trimenon, alte Herzklappen und ältere magnetische Aneurysma-Clips (in diesem Fall erfolgte nur die Ultraschalluntersuchung)

Studienabbruch:

Folgende Bedingungen hatten einen fakultativen Abbruch der Studie zur Folge:

- Wunsch des Patienten
- Persönliche Umstände des Patienten, die ein Einhalten des Studienprotokolls nicht ermöglichen

Die bildgebenden Untersuchungen der jeweils klinisch führenden Hand erfolgten dabei zusätzlich und unabhängig von der durchgeführten Diagnostik und Therapieentscheidung im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder einer ambulanten Vorstellung. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde zuvor durch den jeweiligen behandelnden Hausarzt die erstmalige Verdachtsdiagnose / Differentialdiagnose einer rheumatoiden Arthritis (RA) gestellt. Die über die Klinik verblindeten Untersucher der bildgebenden Verfahren führten ihre jeweilige sonographische oder kernspintomographische Untersuchung unabhängig voneinander, jedoch am gleichen Tag durch. Arthrosonographisch wurde dabei nach sonomorphologischen Befunden (Indikatoren) für den Nachweis einer Arthritis und der weiterführenden Differenzierung zwischen Weichteil- und Knochenläsionen ermittelt. Zum einen sind dabei Befunde im Rahmen entzündlicher Veränderungen, welche von der Synovialis ausgehen (z.B. Gelenkerguss und / oder Verdickung der Synovialis (Synovialproliferation)) neben einer möglichen Visualisierung der gesteigerten mikrovaskulären Perfusion im Rahmen der Synovialitis durch Farbdoppler / Power-Doppler-

Zuschaltung und destruierenden bzw. proliferativen knöchernen Gelenkveränderungen (Erosion / Osteophyt) zu nennen.

Befunddefinitionen Arthrosonographie⁵:

- 1.) Gelenkerguss / Synovialproliferation: Verbreiterung des Abstandes zwischen Gelenkkapsel und Knochen als möglichen Ausdruck einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung im Gelenk (Erguss) oder einer Synovialproliferation – Differenzierung durch Echomuster (Gelenkerguss in der Regel echofrei). Bestimmung bei streng orthograder Anlotung der Knochenoberfläche durch Ermittlung des Abstandes zwischen Gelenkkapsel und Knochen
- 2.) Intraartikuläre Power-Doppleraktivität: Gewebepfusion (66)
(*Parametereinstellungen siehe Kap. 3.8 Sonographischer Untersuchungsablauf*)
- 3.) Knöcherne Konturveränderungen: Hinweis auf erosive Veränderungen mit dabei typischerweise bestehender Stufenbildung im Bereich der Gelenkkontur mit Unterbrechung des Knochenoberflächenreflexes und erhaltenem, in der Tiefe der Erosion detektierbaren Reflexes unterhalb des regulären Knochenniveaus. Darstellung in zwei zueinander senkrecht stehenden Untersuchungsebenen

MRT-Zeichen bei entzündlicher Gelenkbeteiligung; Befunddefinition Magnetresonanztomographie⁶:

- 1.) Synovialitis: Ödematös-verbreiterte Synovia (hyperintens in fettunterdrückter STIR-Sequenz und T2-gewichteter Untersuchungstechnik, mittlere Intensität in T1-gewichteten Sequenzen) mit Nachweis einer Kontrastmittelaufnahme (hohe Signalintensität) in den T1-gewichteten Sequenzen nach i.v. KM-Applikation.
- 2.) Erosion: Knöcherner Substanzverlust – dokumentiert in 2 Schichtorientierungen.
- 3.) Entzündliches Knochenmarködem (17): Frühbefund einer knöchernen Gelenkbeteiligung und Vorläuferstadium von Erosionen. Inhomogenes Knochenmarksignal, hyperintens in fettunterdrückter STIR-Sequenz, hypointens in T1-gewichteter Sequenz.

⁵ nach Arbeitskreis „bildgebende Diagnostik in der Rheumatologie“ (74)

⁶ nach Arbeitskreis „bildgebende Diagnostik in der Rheumatologie“, in Anlehnung an: MRI definitions of important RA joint pathologies/Omeract 2002 RAMRIS)

Bei Studienende (Fallzahl n=50) wurden die zuvor durch den behandelnde/n Arzt/Ärztin auf Grundlage von Diagnosekriterien und diagnostischen Maßnahmen (unter anderem Anamnese, Laborchemie, klinische- und nativ-radiologische Untersuchungen) gestellte Diagnose einer entzündlichen Gelenkerkrankung bzw. dem Ausschluss der Verdachtsdiagnose nach Zuordnung in die Gruppen „Arthritis“ versus „keine Arthritis“ mit den erhobenen Befunden aus Arthrosonographie und Niederfeld-MRT in Hinblick auf die diagnostische Feststellung einer Arthritis verglichen.

Die in der Bildgebung erhobenen Indikatoren, wie z.B. „Erosion“, „Knochenmarködem“ oder „Synovialitis“ in der Magnetresonanztomographie und die klinische Diagnose wurden in Kontingenztafeln (Vier-Felder-Tafeln) auf ihre absoluten und relativen Häufigkeiten von Merkmalskombinationen hin untersucht. Diese ermittelten Häufigkeiten miteinander verknüpfter Merkmale (Merkmalsübereinstimmung) dienen damit der Überprüfung der Aussagekraft eines jeden Indikators, als für sich diagnostischen Test durch Berechnung der Sensitivität – der Wahrscheinlichkeit, dass der Test positiv ausfällt, wenn eine Arthritis vorliegt, und Spezifität – der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Testergebnis negativ ist, wenn keine Arthritis vorliegt. Als Signifikanztest auf Unabhängigkeit wurde der exakte Test nach Fischer verwendet.

Tabelle 2: Beurteilung diagnostischer Tests – Ermittlung von Sensitivität und Spezifität

Klinische Diagnose	Indikator (I)		Gesamt
	Vorhanden (I+)	nicht vorhanden (I-)	
Arthritis (A+)	A	B	A+B
keine Arthritis (A-)	C	D	C+D
Gesamt	A+C	B+D	n

Berechnung von Sensitivität und Spezifität über Schätzung der relativen Häufigkeiten

Sensitivität: $P(I+/A+) \sim A / A+C$

Spezifität: $P(I-/A-) \sim D / B+D$

3.2 *Klinische Untersuchung – Studienpatient*

Neben der klinischen Untersuchung im Rahmen der ambulanten oder stationären Patientenversorgung erfolgte zur Erhebung eines Probanden-Stammdatenblattes bei Studieneintritt eine sich an klinischen Diagnosekriterien einer Arthritis orientierte zweite Untersuchung. Zunächst erfolgte die Erfassung von epidemiologischen Kenndaten wie Geburtsdatum und Geschlecht, sowie die Zuteilung einer für den Studienverlauf anonymisierten Probanden-Kenn-Nummer, bestehend aus einer fortlaufenden Nummerierung und den Patienteninitialen. Bei geplanter Kontrastmittelgabe im Rahmen der MRT-Untersuchung erfolgte die gezielte Frage nach einer bestehenden Nierenfunktionseinschränkung, sowie der Erfassung des aktuellen Körpergewichtes für die empfohlene Dosierung. Die klinischen Diagnosekriterien erfassten dabei zunächst anamnestische Angaben wie Dauer der Symptomatik [Jahre], das Vorliegen einer subjektiven gelenkbezogenen Morgensteifigkeit [Stunden] sowie die mögliche Präsenz des Hautbefundes einer Psoriasis vulgaris. Die bisherige Medikation wurde vor allem unter Gesichtspunkten der Studienausschlusskriterien (vorausgegangene Cortison- oder antiinflammatorische Basistherapie) erhoben. Das subjektive Patientenurteil zur Krankheitsaktivität wurde mit Hilfe einer visuellen Analogskala erhoben, indem der Patient / Proband diese auf einer definierten Skala mit den jeweiligen Extremwerten „keine Aktivität“ beziehungsweise „stärkst mögliche Aktivität“ durch einen senkrechten Strich markierte. Dieses Patientenurteil floss als quantifizierter Wert „allgemeiner Gesundheitszustand“ gemeinsam mit den Ergebnissen der klinischen Gelenkuntersuchung für den aktuellen Gelenkstatus sowie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG [mm/1h]) in die Erhebung des DAS 28 (Disease Activity Score – auf der Grundlage von definierten 28 Gelenken) ein. Die Gelenkuntersuchung beurteilte durch Inspektion (v.a. Schwellung, Hautveränderungen, Deformitäten eines Gelenkes) und Palpation (Temperatur, Kapselkonsistenz, Erguss und Druckschmerzhaftigkeit), sowie frühen Arthritiszeichen wie Volarbeugeschmerz im Handgelenk oder dem Gaenslen-Zeichen der Hand die Anzahl [n] der schmerzhaften oder geschwollenen, betroffenen Gelenke. Der DAS 28 bewertet die Krankheitsaktivität als Grad der Entzündungsaktivität vornehmlich bei klinischen Studien zur rheumatoiden Arthritis, aber auch zunehmend im Rahmen der rheumatologischen Praxisroutine. Der Vorteil gerade gegenüber den ACR-Kriterien, welche vor allem der Klassifikation von Krankheitsfällen dienen, besteht in der besseren Verlaufsbeurteilung und damit der bestehenden Möglichkeit

eines „Krankheitsmonitoring“. Die europäische Rheumatologen-Vereinigung EULAR bewertet drei Krankheitsbereiche, welche beim DAS 28 als Werte zwischen 0 und 3,2 (inaktiv – klinische Remission bei Werten unter 2,6), Werte zwischen 3,2 und 5,1 (mäßig aktiv), darüber liegende Werte als Ausdruck hoher Aktivität (sehr aktiv) definiert sind. Da die Studie die im Rahmen der stationären / ambulanten Vorstellung erhobenen Laborparameter (BSG, CRP, Kreatinin im Serum, Harnsäure, GOT, GPT, Blutbild, Rheumafaktor, anti-CCP Ak, HLA-B27) mit einbezog, war keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich.

3.3 Esaote® C-Scan

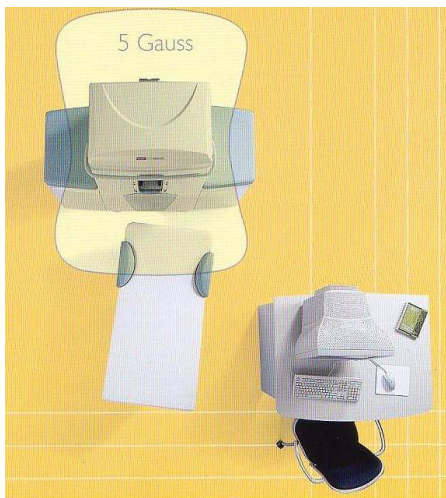


Abbildung 4: mögliche räumliche Gerätekonzellation und verdeutlichte 5 Gauss-Linie (Draufsicht)

Das in der Studie verwendete System C-Scan der Firma Esaote (Genua, Italien) ist ein offenes, dediziertes Niederfeld-MRT-Gerät. Die Feldstärke von 0,2 T wird dabei durch einen Permanentmagneten aus Ferrit erzeugt. Als dediziertes Gerät ist es aufgrund der vergleichsweise kleinen Magnetfeldöffnung speziell auf Untersuchungen des peripheren Bewegungsapparates - vor allem des Ellenbogengelenks, der kleinen Fingergelenke und des Handgelenkes, sowie des Kniegelenkes, der kleinen Fuß- und des Sprunggelenkes ausgelegt. Der Magnet verfügt jeweils auf der Vorder- und Rückseite des Gerätes

über eine Öffnung, in welcher nach Einbringen einer Volumenspule die zu untersuchende Region der Extremität positioniert wird. Während der Untersuchungssitzung kommt der Patient / Proband außerhalb des Gerätes auf einer drehbaren Liege in halbsitzender Position zu liegen (Abbildung 5). Den gesetzlichen MR-Sicherheitsaspekten folgend, kann das Gesamtsystem inklusive PC-Arbeitsplatz mit einem geringen Raumbedarf von min. 9 m² (3,2 m x 2,8 m) installiert werden, da die 5-Gauss-Linie (0,5 mT) maximal 60 cm von der Magnetverkleidung verläuft (Abbildung 4). Für die während der Studie erfolgten magnetresonanztomographischen Untersuchungen der klinisch führenden Hand und des Handgelenkes standen eine Solenoid-Volumenspule (zylinderförmige Spulengeometrie) und eine Mehrkanal- (dual-phased-array) Volumenspule zur Verfügung. Beide Spulen verfügten über eine automatische Spulenerkennung und Kalibrierung bei Anschluss im Geräteinneren

(Abbildung 7-9). Als Sendespule wird die fest-integrierte Körperspule des Gerätes verwendet. Das Gewicht des Magnetsystems beträgt 960 kg, inklusive Auswertekonsole 1150 kg. Das Gerät selbst verfügt über einen haushaltsüblichen 220 V Anschluss. Die maximale Gradientenfeldstärke beträgt 10 mT/m und die maximale Anstiegsrate (slew-rate) 40 mT/m · ms. Der im C-Scan-System verwendete Permanentmagnet benötigt zur Konstanthaltung seines statischen Magnetfeldes eine möglichst gleich bleibende Raumtemperatur. Mögliche Feldinhomogenitäten im Untersuchungsbereich werden nach Feldberechnungen durch passive, eingebrachte Metallkörper (Shimeisen) innerhalb der Magnetöffnung homogenisiert (passiv-shim).

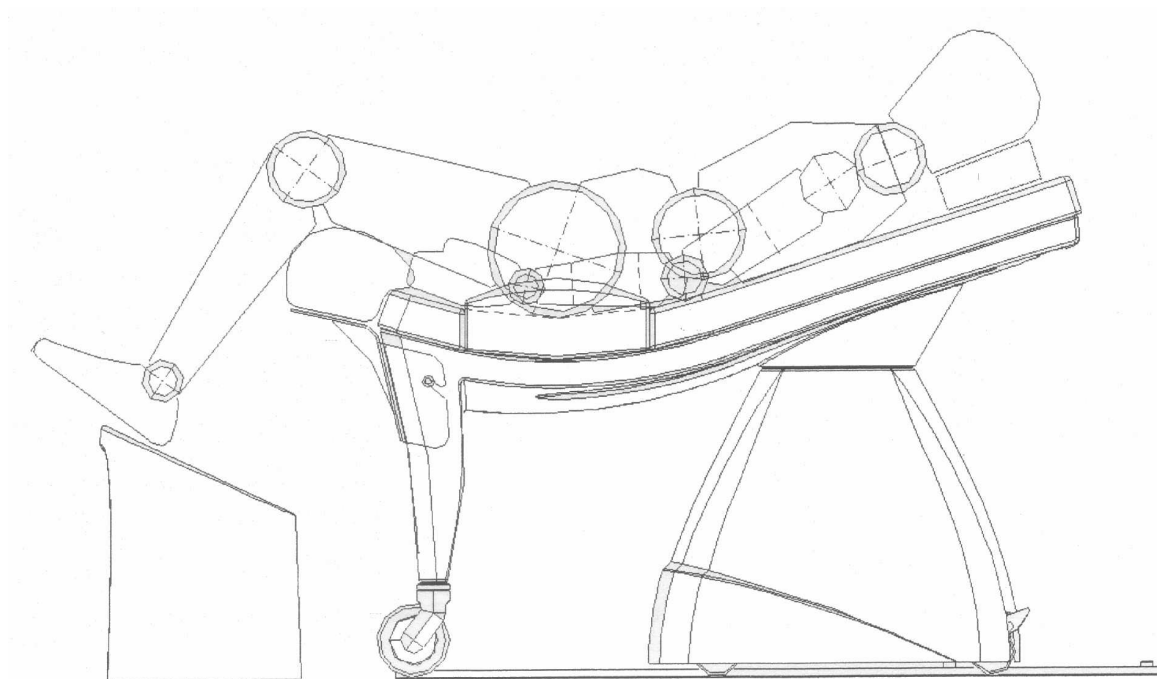


Abbildung 5: Patientenliege (Seitenansicht)

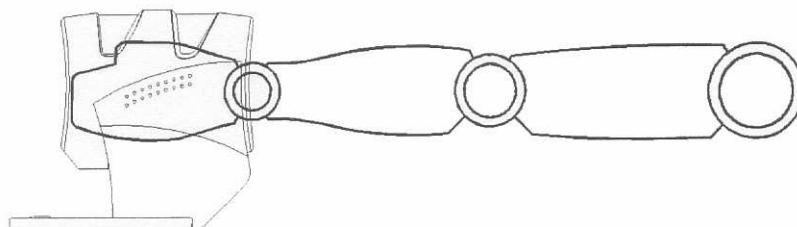


Abbildung 6: Positionierung für die Handuntersuchung – Handausrichtung vertikal im Spuleninneren



Abbildung 7: Niederfeld-Gerät mit Auswertekonsole (Bildhintergrund)



Abbildung 8: Verwendetes Niederfeld-Gerät Esaote C-Scan mit Patientenliege

Abbildung 9: Spulenübersicht

- 1.) Kniespule (klein) Standard
- 2.) Kniespule (groß) Standard
- 3.) Hand- / Handgelenksspule Standard
- 4.) Kniespule Mehrkanal (DPA)
- 5.) Sprunggelenksspule Mehrkanal (DPA)
- 6.) Hand- / Handgelenksspule Mehrkanal (DPA)

Quelle: Produktinformation
Esaote® C-Scan

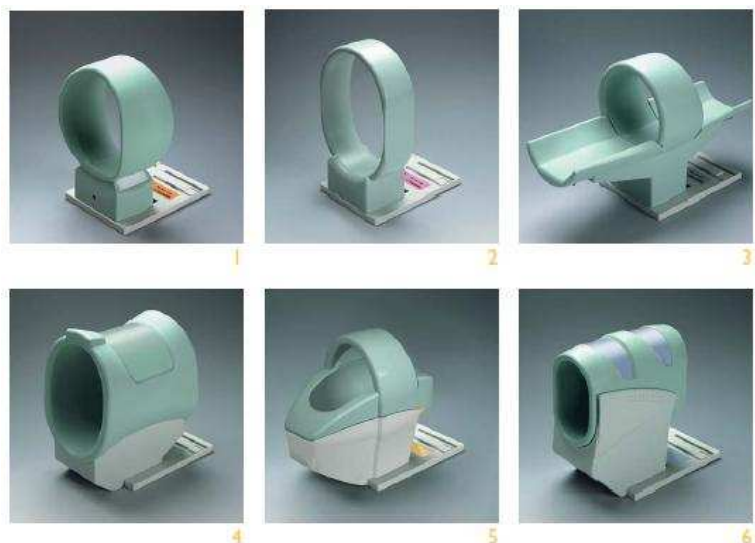


Tabelle 3: Technische Spezifikationen Esaote C-Scan

Standortplanung

Raumbedarf: min. 9m² (3,20m x 2,80m)
 Netzspannung: 110/220 V
 Netzfrequenz: 50/60 Hz
 Anschlusswert: 1,1 kW
 Stromverbrauch: 0,4 kW
 Raumtemperatur: 20-26 °C +/- °C/h
 Gesamtsystemgewicht: 1150 kg
 Deckentragfähigkeit: 350 kg/m²
 HF-Abschirmung: integriert

Systemspezifikationen

Magnetfeldsystem
 Typ: geschlossener Permanentmagnet
 Feldstärke: 0,2 Tesla, transversal
 Gewicht: 960 kg
 Abmessung: 124x60x76 cm (HxBxT)
 5 Gausslinie: max. 60 cm von Magnetverkleidung
 Shimsystem: passiv
 Homogenität: <5 ppm

Gradientensystem

Stärke: 10 mT/m
 Anstiegszeit: 500 µs (-10mT/m bis +10mT/m)
 Auslenkrate: 40 mT/m/ms

Computersystem

Betriebssystem: Windows 2000 Professional
 Prozessor: Pentium IV 2,4 GHz
 RAM: 1000 MB
 Festplatte: 40 GB
 Monitor: 18" TFT hochauflösend
 Rekonstruktionszeit: <1s pro Bild
 Modem: 56kbps, intern

Hochfrequenzsystem und Spulen

HF-Verstärker: 250 W
 HF-Spulen: 3 Linear-Spulen für untere und obere Extremität
 DPA-Spulen: 3 DPA-Spulen für untere und obere Extremität
 Automatische und kabellose Spulenerkennung
 Integrierte HF-Abschirmung

Vorprogrammierte Untersuchungsprotokolle und –sequenzen
 Benutzerdefinierte Untersuchungsprotokolle und –sequenzen

Sequenzen

Spin Echo
 Turbo Spin Echo
 Multi Echo
 Turbo Multi Echo
 Gradienten Echo
 Turbo Gradienten Echo
 Inversion Recovery
 Fettunterdrückung STIR und GE-STIR
 Real-time Lagerungskontrolle
 Scout-Planung mit 3 orthograden Ebenen

Datenerfassung

Datenakquisition: 2D und 3D
 Schichtebenen: sagittal, koronar, transversal, anguliert, doppelt anguliert
 Minimum TR: 25ms
 Minimum TE: 8ms
 Minimum TI: 20ms
 FOV: 100-200mm
 Matrix: 512x512 variabel
 Minimale Schichtdicke: 2D: 2,0mm 3D: 0,6mm
 Maximale Schichtenanzahl: 128
 Half Scan Fourier Technik
 Half Echo Fourier Technik

Bildarchivierung

MOD-Laufwerk: 3.5"
 CD-ROM Laufwerk: 650/700 MB

Vernetzung und Bildausgabe

DICOM
 Digitale Film-Printeranschlussmöglichkeit
 Patienten CD-ROM mit DICOM-Viewer

Bildnachbearbeitung

Window, Level (mausgesteuert) Zoom, Maske, Rotation, Spiegeln, Verschieben
 Multischicht-Rekonstruktion (MPR)
 Winkel- und Abstandmessung
 Statische Messfunktion (ROI)

3.4 MRT-Untersuchungsablauf

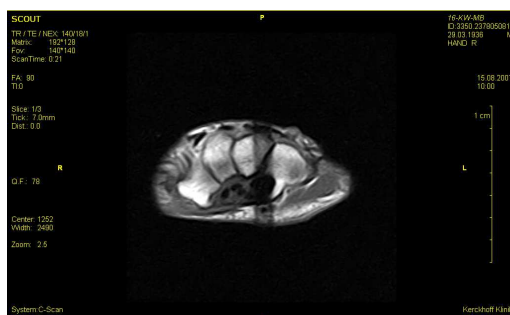
Der Untersuchungsablauf beinhaltete zunächst eine mündliche und schriftliche Patienteninformation außerhalb des Untersuchungsraumes. Die ausgehändigte Patienteninformation enthielt dabei neben den Informationen zu Studienzweck, Ablauf, Dauer und möglichen Risiken oder Nebenwirkungen im Rahmen der Studie ein Formblatt zum Datenschutz, sowie die Einverständniserklärung zur Studie. Weiterhin enthielt die Patientenaufklärung Fragen zu kürzlich erfolgten Operationen, Herzschrittmachern, möglichen ferromagnetischen Metallteilen oder einer bestehenden Schwangerschaft (*siehe Kapitel 2.2: Tabelle Kontraindikationen MR-Untersuchung*). Zur Identifizierung von Risikopatienten bei geplanter Kontrastmittelapplikation (KM-Applikation) wurden gezielt Fragen zu allgemeiner allergischer Prädisposition, bereits erfolgten Reaktionen auf eine KM-Gabe, sowie bestehender Niereninsuffizienz – bei Kontrolle der laborchemisch erhobenen endogenen Kreatinin-Clearance zur Routineüberprüfung der renalen Filtrationsleistung – gestellt und berücksichtigt. Nach erfolgtem Einverständnis des Patienten / Probanden und dem Ausschluss von Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung wurden auf allgemeine Informationen, wie vorausgehender Toilettenbesuch (Untersuchungszeit je nach Untersuchungsziel ca. 30-40 min.) und das Ablegen von metallischen und magnetischen Gegenständen, wie Schmuck oder Scheck- und Kreditkarten, vor Betreten des Untersuchungsraumes hingewiesen. Bei geplanter Kontrastmittelapplikation erfolgte vor Untersuchungsantritt das Legen einer peripher venösen Venenverweilkanüle an der nicht zu untersuchenden Hand.

Nach dem Einbringen der Handspule und dem Vorbereiten der Patientenliege parallel zur Magneteinheit erfolgte die Lagerung des Patienten in halbsitzender Position außerhalb des Gerätes. Dabei wurde bei abduziertem Arm die zu untersuchende Hand vertikal und möglichst zentral in der Spule positioniert (*Abbildung 6*). Die möglichst bewegungsarme Lagerung bei dem bequem liegenden Patienten wurde dabei durch verschiedene Schaumstoff-Lagerungshilfen unterstützt, welche sich problemlos mit in der Ringspule unterbringen ließen. Die möglichst kompressionsfreie Immobilisierung bei bequemer Lagerung diente dabei sowohl der Vermeidung von Bewegungsartefakten während der Untersuchung, als auch der besseren Vergleichbarkeit von Protokollen gleicher Schichtorientierung. Abschirmelemente in Form von zylinderförmigen Faltschirmen aus leitfähigem Material, welche sich zu beiden Seiten der Magneteinheit befanden, sorgten für eine Abschirmung gegenüber externen

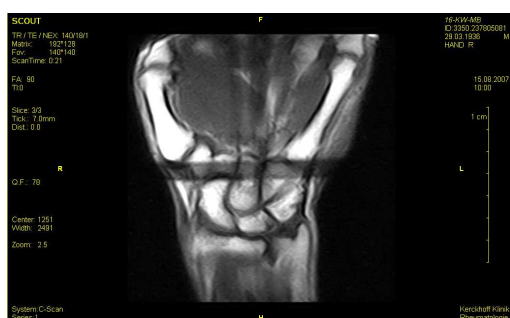
Radiowellen. Nach erfolgter Eingabe der Patientendaten am vorprogrammierten Untersuchungsprotokoll der Computermaske, konnte die Lagerung in Echtzeit (real-time) überprüft werden. Abweichungen von der für die Untersuchung gewünschten anatomischen Neutralposition, wie starke Abduktion oder Dorsalextension im Handgelenk, wurden so direkt erkannt und durch erneute Lagerung korrigiert. Die eigentliche Planung der Untersuchungsprotokolle (MR-Sequenzen) erfolgte nach Durchführung einer Scout-Sequenz (Abbildung 10), welche Referenzbilder in 3 zueinander orthogonalen Ebenen lieferte. Aufgrund bestehender geräteabhängiger Einschränkungen der Messfeldgröße (FOV - field of view) ist eine Untersuchung der kompletten Hand oder gar beider Hände in einer Sitzung nicht möglich, eine Untersuchung orientierte sich daher an der klinisch dominanten Lateralität und Gelenkregion.

Abbildung 10: Scout-Sequenzen

Scout-Sequenzen als Planungsgrundlage für die Untersuchung der Region um die Ossa carpi der rechten Hand mit angrenzenden Unterarm- und Mittelhandknochen.



transversal/axialer Scout – Planungsebene für eine koronare Schnittebenenführung: Ausrichtung parallel zur distalen oder proximalen Handwurzelreihe



koronarer Scout – Planungsebene für eine axiale Schnittebenenführung: Ausrichtung unter Vermeidung einer radialen oder ulnaren Achsabweichung mittig über den Handwurzelknochen



sagittaler Scout – Hilfeebene bei der achsengerechten Planung der koronaren und axialen Schnittebenenführung, zusätzlich Einsatz bei erweiterten Fragestellungen

3.5 *MRT-Kontrastmittelgabe*

Bei 29 von 50 Studienpatienten fand im Rahmen der MRT-Untersuchung die Applikation eines MRT-Kontrastmittels statt. Die dabei als Einzeldosis über eine intravenöse Verweilkanüle injizierte Substanz OmniscanTM der Firma GE Healthcare enthält den für die kontrastverstärkte MRT arzneilich wirksamen Bestandteil Gadodiamid. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie finden seit 1988 in Deutschland Anwendung. Gadolinium (Gd) aus der chemischen Gruppe der Lanthanoide ist durch seine sieben ungepaarten Elektronen stark paramagnetisch, was zu einer Verstärkung der Spin-Gitter-Kopplung und damit zu einer deutlichen Verkürzung der T₁-Relaxationszeiten führt. Die Verkürzung der T₁-Relaxationszeit durch Gadolinium bedingt dabei zum Zeitpunkt der Repetition (TR) eine Signalintensitätssteigerung und damit eine Kontrastverstärkung gegenüber einem nicht-kontrastmittelanreichernden Gewebe. Der Kontrast von T₁-gewichteten Aufnahmen wird somit gesteigert (75). Aufgrund der hohen Toxizität von freien Gadoliniumionen werden diese bei den verfügbaren Arzneimitteln durch Einbindung in Komplexe (Chelate), in ihrer Anwendung nebenwirkungsarm.

Bei dem seit 1994 in Deutschland zur Verbesserung der Darstellung zugelassenen OmniscanTM handelt es sich bezüglich der chemischen Struktur um ein lineares-nichtionisches Chelat. Die Verwendung von Gadolinium-DTPA als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie spielt sowohl für die eigentliche Identifizierung der Synovialproliferation, als auch für die Beurteilung der Krankheitsaktivität der Kontrastmittelaufnehmenden, pannösen Synovia mit daraus ermöglichter Differenzierung zwischen aktiv, hypervaskularisierten und inaktiv, fibrösen Pannus eine entscheidende Rolle. Den Empfehlungen der Gebrauchsinformation folgend wurde das Kontrastmittel in einer Dosis von 0,2 ml/kg Körpergewicht (0,1 mmol/kg KG) adaptiert bis zu einem Körpergewicht von 100 kg (20 ml) appliziert. Die *Abbildungen 11, 12* zeigen den in Abhängigkeit des Untersuchungsprotokolls beispielhaften Ablauf von Basis-Pulssequenzen unter Verwendung einer Kontrastmittelapplikation.

38-EG-MB

HAND R

- Scout
- 2. Scout
- STIR (26/85)
- HR Spin Echo T1 (26/288)
- HR Spin Echo T1 (26/256)
- Turbo 3D GE T1
- HR Spin Echo T1 (26/288)_mit KM
- HR Spin Echo T1 (26/256)_mit KM

STIR = 2D fettunterdrückte T2 Sequenz (koronare Schichtorientierung)

2D Spin Echo T1 Sequenz (koronare Schichtorientierung vor Kontrastmittelapplikation)

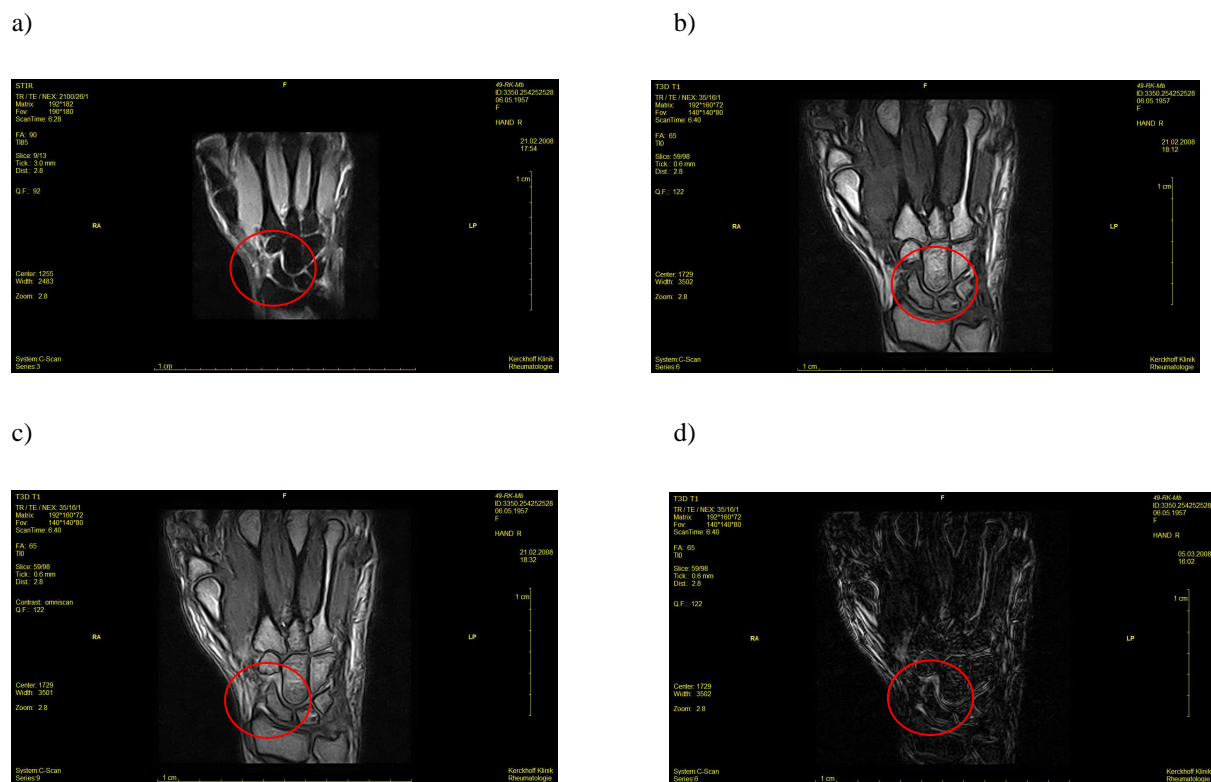
2D Spin Echo T1 Sequenz (transversal/axiale Schichtorientierung vor Kontrastmittelapplikation)

3D GradientenEcho-Sequenz T1

2D Spin Echo T1 Sequenz (koronare Schichtorientierung nach Kontrastmittelapplikation)

2D Spin Echo T1 Sequenz (transversal/axiale Schichtorientierung nach Kontrastmittelapplikation)

Kontrastmittelanreicherung um das Os scaphoideum



- 33

Zur Identifizierung von kontrastverstärkten MR-Tomographien wurden diese Bilderserien unter dem Zusatz „Kontrast“ durch Angabe des verwendeten Präparates und dessen applizierter Gesamtdosis ergänzt. Das jeweilige Untersuchungsprotokoll wurde daraufhin kurz nach der KM-Applikation und unter Gewährleistung der vollständigen Injektion unter nachfolgender Spülung mit 10 ml 0,9% NaCl-Injektionslösung gestartet.

Kontrastmittelsicherheit

Kontrastmittel können milde bis schwere, unerwünschte Wirkungen nach sich ziehen. In Zusammenhang mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln lagen bei Studienbeginn (Stand Februar 2007) der Firma GE Healthcare weltweit 95 Berichte über das Auftreten des Krankheitsbildes nephrogene systemische Fibrose (NSF) / nephrogene fibrosierende Dermopathie (NFD) in Zusammenhang mit der Anwendung von Omniscan[®] vor⁷. Diese potentielle, vorwiegend bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mit Dialysepflicht auftretende (76), seltene Erkrankung wurde nach der Beschreibung durch COWPER et al. (77) im Jahre 2000 zunächst als nephrogene fibrosierende Dermopathie bezeichnet. Der kausale Zusammenhang zwischen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln und der Ausbildung des Krankheitsbildes wurde dabei erstmals aufgrund von 5 Fallberichten aus Österreich (78) formuliert. Pathogenetisch wird dabei postuliert, dass die reduzierte renale Elimination zu einer deutlich verlängerten Gadoliniumverweildauer im Körper führt. In Studien zeigte sich dabei eine Steigerung der Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 34,4 h (+/- 22,9) im Vergleich zum Mittelwert nierengesunder Probanden 1,3 h (+/- 0,25) (79). Verdrängt aus dem Gd^{3+} -Ligand-Komplex durch andere Kationen (Transmetallierung), können freigesetzte Gadoliniumionen nach Ablagerung als Gadoliniumsalzdepots im Gewebe (80) und Phagozytose in Makrophagen zu einer zytokinvermittelten Anlockung von zirkulierenden Fibrozyten führen. Eine eindeutig kausale Therapie des Krankheitsbildes steht nach derzeitiger Studienlage nicht zur Verfügung (81;82), es gilt lediglich die Empfehlung einer medikamentösen Diureseverbesserung sowie

⁷ Quelle: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

http://www.bfarm.de/cln_028/nn_1111212/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2007/omniscan_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/omniscan.pdf

Gelenkkontrakturen durch intensiverte physiotherapeutische Maßnahmen zu begegnen (83). Als Reaktion auf das aufgezeigte Risikopotenzial kam es durch die internationalen Arzneimittelbehörden (Europäische Arzneimittelagentur EMEA, US Food and Drug Administration FDA) zu Warnhinweisen und Änderungen der Produktinformationen für die betroffenen Diagnostika Omniscan[®], Magnevist[®] und OptiMARK[™] (ohne Zulassung in Deutschland). Daher besteht die dringende Empfehlung, Patienten vor einer MR-Untersuchung mit gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln auf Nierenprobleme hin zu untersuchen und empfohlene Dosen nicht zu überschreiten (*siehe 3.1 klinische Untersuchung – Studienpatient*).

3.6 MRT-Sequenzauswahl

Im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren ist die Bildgenerierung in der MRT von einer Vielzahl gewebe- und sequenzspezifischer Eigenschaften, sowie von Pulssequenz- und Systemparametern abhängig. Sowohl Gewebestrukturen als auch mögliche Pathologien zeigen damit in unterschiedlichen Untersuchungssequenzen ein für sie jeweils typisches Signalverhalten.

Der Bildkontrast wird bestimmt durch:

- gewebspezifische Parameter wie die Relaxationszeiten T_1 und T_2 und die Protonendichte
- Art der Pulssequenz (Spin-Echo, Gradienten-Echo)
- Sequenzparameter (Repetitionszeit, Echozeit, Anregungswinkel und Inversionszeit),
- Kontrastmittelapplikation

Eine Übersicht über die Bildinformationszeilen und mögliche Schnittbildanatomie bietet *Abbildung 13*.

Für die Datenakquisition stehen im verwendeten Niederfeld-Gerät eine Auswahl von Standard-2D-Mehrschichtaufnahmen und hochauflösenden 2D-Sequenzen, sowie 3D-Sequenzen zur Verfügung. Bei einem FOV von 12 cm konnte das verwendete dedizierte MRT-System eine Schichtdicke von 2 mm in 2D und von bis zu 0,6 mm in einer 3D-Sequenz erreichen.

Bildinformationszeilen

Abbildung 13: transversal / axiale Schichtorientierung über den MCP-Gelenken der rechten Hand

Art der Sequenz
(SE= Spin-Echo)

TR =Repetitionszeit [ms]

TE = Echozeit [ms]

NEX =Anzahl der Mittelungen

Akquisitionsmatrix

FOV = Messfeld (mm x mm)

Messdauer [min:s]

FA = Pulswinkel in Grad

TI= Inversionszeit

Schicht / Gesamtzahl

Schichtdicke [mm]

Distanz der aktuellen Schicht
vom Magnetfeldzentrum

Q.F. = Qualitätsfaktor [%]

Center= Mitte Grauwertskala
Width=Weite Grauwertskala

Zoom=Vergrößerungsfaktor

Name des Systems

Fortlaufende Zahl innerhalb der
Untersuchungsserie



Studienkennnummer

Patientennummer ID

Geburtsdatum

Untersuchte Region
und Lateralität

Untersuchungsdatum

Untersuchungszeit

Institut / Abteilung

- (1) M. extensor digitorum (tendo)
- (2) M. extensor indicis (tendo)
- (3) M. extensor digiti minimi (tendo)
- (4) Ossa metacarpalia II-IV
- (5) M. flexor digitorum profundus (tendo)
- (6) M. flexor digitorum superficialis
- (7) Phalanx proximalis I
- (8) Phalanx proximalis V
- (9) Lig. Collaterale
- (10) Lig. Palmare
- (11) M. extensor pollicis (Aponeurose)

Der Begriff „Wichtung“ beschreibt dabei Sequenzeinstellungen, deren Bildkontrast in Richtung eines gewebspezifischen Parameters abzielt. Die damit erzeugten Aufnahmen zeigen eine von diesem Parameter abhängige, typische Signalintensität. Ein T1-gewichteter Kontrast (T1w) wird dabei vor allem durch die Wahl einer verhältnismäßig kurzen Repetitionszeit (TR = time to repeat) von 500 ms oder weniger erzeugt, wodurch Gewebe mit langer T1-Relaxationszeit (z.B. Flüssigkeiten, entzündlich / tumoröse Gewebe) signalarm (hypointens), Gewebe mit kurzen T1-Relaxationszeiten (z.B. Fett oder kontrastmittelanreichernde Gewebe) signalreich (hyperintens) dargestellt werden. Die Wahl der Echozeit (TE = time to echo) ist für die T2-Wichtung des Kontrastes (T2w) verantwortlich. Bei langen Echozeiten von 80-120 ms erscheinen Gewebe mit kurzer T2-Relaxationszeit (z.B. Muskulatur, Kortikalis) signalarm (hypointens), während Gewebe mit langer T2-Relaxationszeit (z.B. Fett, Flüssigkeit, entzündlich / tumoröse Gewebe) signalreich (hyperintens) erscheinen. Protonendichte-gewichtete Bilder (PD), werden durch

Pulssequenzen mit langem TR und kurzem TE erzeugt. Die verlängerte TR reduziert dabei den Einfluss einer T1-gewichteten Bildgebung durch fortgeschrittene Relaxation der Longitudinalmagnetisierungen, während die kurze TE T2-gewichtete Effekte noch nicht hervortreten lässt.

Verwendete Sequenzprotokolle

Das verwendete MR-Untersuchungsprotokoll orientierte sich bei Sequenzauswahl (nativ, Kontrastmittelapplikation) und gewählter Schichtorientierung an den OMERACT-Empfehlungen für Untersuchungen der Hand bei rheumatoider Arthritis (*Tabelle 4*).

Tabelle 4: OMERACT-Empfehlungen für die MRT-Untersuchung der Hand bei rheumatoider Arthritis

■ Sequenzen	T1-Wichtung, vor und nach Gd-DTPA-Applikation, T2-Wichtung mit Fettunterdrückung oder STIR-Sequenz
■ Schichtdicke (Thk)	maximal 3 mm ohne Schichtzwischenraum
■ Projektionen	koronar und axial
■ „field-of-view“ (FoV)	10 cm oder kleiner (für das Handgelenk)
■ Matrix	256×192 Bildpunkte

Ostergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejbjerg B, Bird P, Emery P, Genant H, Conaghan P (2005) An introduction to the EULAR- OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. Ann Rheum Dis 64 (suppl 1):i3–7

Die verwendete Basisprotokollabfolge für die geplanten Untersuchungen der Hand- und Fingergelenke beinhaltete sowohl eine Darstellung in koronarer als auch zweiter transversal / axialer Schichtorientierung.

Die Terminologien der Gerätehersteller zur Bezeichnung der unterschiedlichen Pulssequenzen weichen voneinander ab. Dies führt häufig zu Verwirrungen beim Vergleich eigentlich identischer Pulssequenzen.

Verwendete Sequenzen bei nativer Bildgebung:

- T1w SE und 3D-GE T1 in koronarer Schnittführung
- T2 (STIR) in koronarer Schnittführung
- T2w SE in transversal / axialer Schnittführung

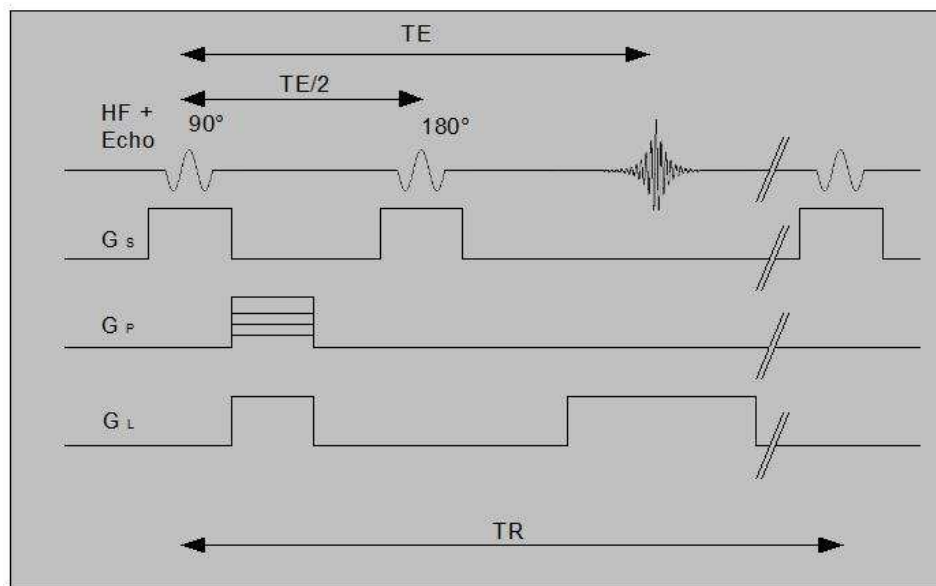
Verwendete Sequenzen bei Kontrastmittelapplikation:

- T1w SE und 3D-GE T1 in koronarer Schnittführung (nativ und nach KM)
- T2 (STIR) in koronarer Schnittführung
- T1w SE in axialer Schnittführung (nativ und nach KM)

Spin-Echo-Sequenz (SE) (Abbildung 14)

Die bereits 1950 durch den Physiker E. HAHN beschriebene Spin-Echo-Sequenz gehört historisch gesehen zu den am häufigsten verwendeten Pulssequenzen. Bis zum heutigen Tag stellt sie eine der Standardsequenzen in der MRT für die Gelenk-, Knochen- und Weichteildiagnostik dar. Die klassische Spin-Echo-Sequenz besteht dabei aus einem 90° -Anregungsimpuls sowie einem oder mehreren 180° -Impulsen (Inversionsimpulse). Dieser zum Zeitpunkt $TE/2$ eingestrahlte Impuls bringt die nach dem Anregungsimpuls zunächst dephasierenden Magnetisierungen der verschiedenen Gewebetypen wieder in Phase (Refokussierung). Da durch die Invertierung auch Effekte durch lokal vorherrschende Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes ausgeglichen werden, wird dadurch zum Zeitpunkt TE ein nur mäßig geschwächtes Signal erzeugt. Das empfangene Signal (Echo oder auch Spin-Echo) dient dann in Abhängigkeit der gewählten Parameter für Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) der T1w- oder T2w-Bildgebung. Bei der in der Studie verwendeten Sequenz „HR Spin Echo T1 26“ handelt es sich um eine T1w Spin-Echo-Sequenz mit einer auf 26 ms festgelegten Echozeit TE. Die Sequenz „Turbo Spin Echo T2 80“ zeigt einen T2-gewichteten Kontrast bei einer festgelegten Echozeit TE von 80 ms. Der Zusatz „Turbo“ weist auf die im Vergleich zur Standardsequenz verkürzte Aufnahmedauer bei Verwendung multipler Inversionsimpulse mit jeweils unterschiedlicher Phasenkodierung hin. Dadurch können 3 Echos mit nur einer Anregung aufgenommen werden.

Abbildung 14: Abbildung Spin-Echo-Sequenz



Spin-Echo-Sequenz: G_s = Gradient Schichtauswahl; G_p = Gradient Phasenkodierung;
 G_L = Gradient Frequenzkodierung; TE = Echozeit; TR = Repetitionszeit

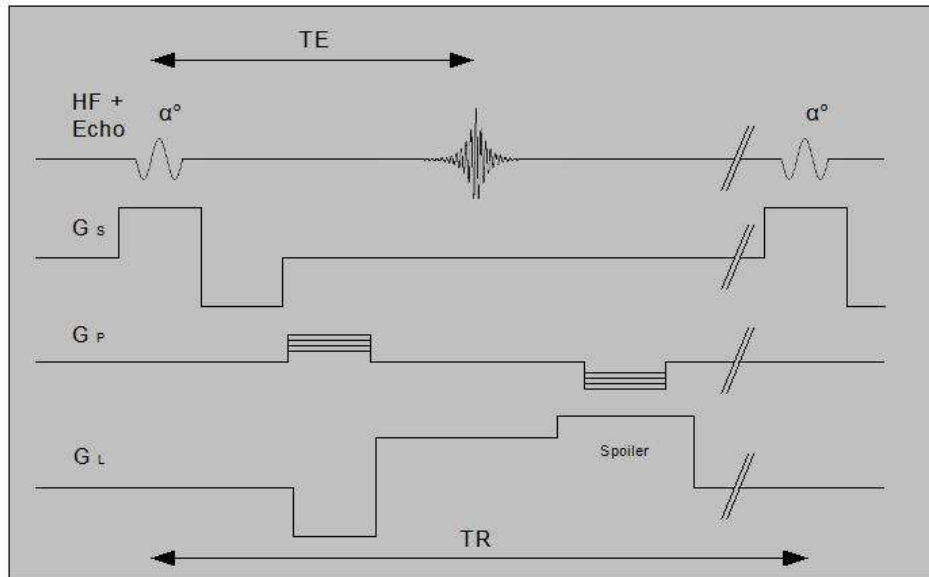
STIR-Sequenz (Short Tau Inversion Recovery) (Abbildung 16, Bild 3)

Bei "Inversion Recovery" wird der benutzten Spin-Echo-Sequenz ein Inversionsimpuls vorangestellt. Die Zeit zwischen Inversion und Anregung durch einen 90°-Impuls wird als Inversionszeit (TI) bezeichnet. Die Technik zur Unterdrückung des hyperintensiven Fettsignals nutzt dabei die schnellere longitudinale Relaxation der Fettprotonen aus. Nach der Inversion kehren die Magnetisierungen in ihren Gleichgewichtszustand zurück und haben dabei einen Nulldurchgang, an dem die Magnetisierung verschwindet. Wird der 90°-Impuls während des Nulldurchgangs der Fettprotonen eingestrahlt (kurze TI = short tau), erzeugt dieses Gewebe ein kaum messbares Signal in der folgenden Spin-Echo-Sequenz. Fettgewebe erscheint damit signallos (schwarz).

Gradienten-Echo-Sequenz (*Abbildung 15*)

Anders als die Spin-Echo-Sequenz verwendet das Gradienten-Echo für die Spin-Rephasierung und damit Echoerzeugung keine Inversionsimpulse, sondern Gradienten unterschiedlicher Polarität. Nach dem Anregungsimpuls kommt es durch Überlagerung des statischen Grundfeldes B_0 mit einem geschalteten Gradienten (Präphasiergradient) zunächst zu einer nun gradientenbedingten erhöhten Dephasierung. Durch Vorzeichenumkehr des Gradienten erfolgt eine Rephasierung und es entsteht das Gradientenecho. In Abhängigkeit des Winkels α (flip angle = FA) des Anregungsimpulses und der Echozeit (TE) können dem Spin-Echo ähnliche Kontraste bei schnellerer Akquisitionszeit erzielt werden. Das Gradienten-Echo erlaubt eine sehr feine, kontinuierliche Schichtdicke, was sie für anatomische Detailfragestellungen, wie beispielsweise am knöchernen Handgelenk, prädisponiert. Die verwendete Sequenz „Turbo 3D T1“ bietet darüber hinaus die Möglichkeit, einen 3D-Datensatz zu generieren, welcher auch für eine nachträglich Rekonstruktion in einer anderen Schichtorientierung genutzt werden kann.

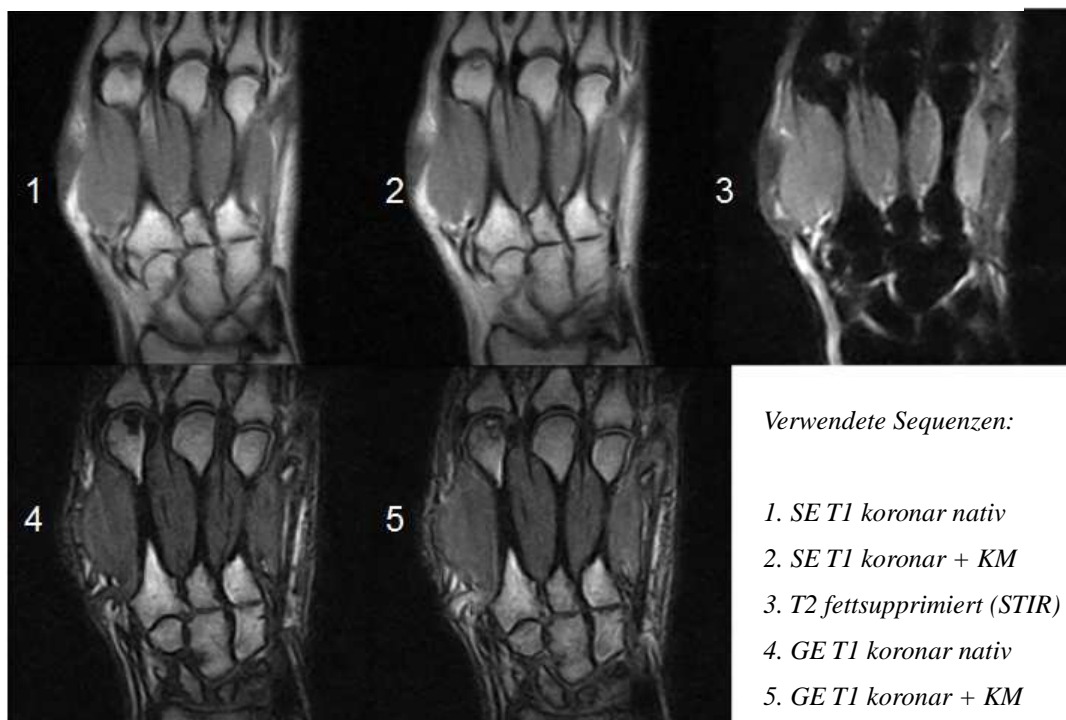
Abbildung 15: Abbildung Gradienten-Echo-Sequenz



Gradienten-Echo-Sequenz:

G_s = Gradient Schichtauswahl; G_p = Gradient Phasenkodierung; G_L = Gradient Frequenzkodierung; TE = Echozeit; TR = Repetitionszeit; Spoiler = Magnetfeldgradient zur Dephasierung einer bestehenden Resttransversalmagnetisierung nach abgeschlossener Datenakquisition

Abbildung 16: Befund einer Erosion – Vergleich des Signalverhaltens



Darstellung einer Erosion am Caput des Os metacarpale II der rechten Hand. Hypointens in SE/GE T1 nativ, hyperintens in SE/GE T1 nach KM bei entzündlichen Pannus, hyperintens in T2 fettsupprimierter Sequenz (STIR)

3.7 Esaote® MyLab70



Abbildung 17: Verwendetes Farbdoppler-Ultraschallgerät MyLab70 (Esaote)

Im Rahmen der Studie wurde für die sonographischen Untersuchungen das System „MyLab70“ des Herstellers Esaote verwendet (Abbildung 17). Es handelt sich dabei um ein hochauflösendes real-time Farbdoppler-Ultraschallgerät in modularer Architektur. Das fahrbare System hat in Arbeitsstellung eine Abmessung von 630(B) x 1480-1550(H) x 1020(T) mm und verfügt über einen 19" TFT-Monitor. Für die Arthrosonographie kam eine hochfrequente Ultraschallsonde (Linearschallkopf) mit einer Bandbreite von 6-18 MHz (LA435, ESAOTE Biomedica) zur Anwendung (Abbildung 18). Der Linearschallkopf verfügt über eine elektronische Abtastung und besitzt eine Ankopplungsfläche von 40 x 6 mm, die mögliche Eindringtiefe beträgt 15-103 mm. Die Anordnung der Piezoelemente (linear array) führt dabei

zu einer parallelen Schallausbreitung (Scanbereich) mit Erzielung eines verzerrungsfreien Bildes. Die erzeugbaren Frequenzen ermöglichen eine hohe Auflösung im Bereich oberflächennaher Strukturen, wie den zu untersuchenden Regionen an Handgelenk und Fingergrundgelenken.

Abbildung 18: Linear-Schallkopf LA435 (Esaote)

Quelle: Produktinformation Esaote®



Tabelle 5: Technische Spezifikationen Esaote MyLab70

Steuertafel

Seitenorientierung: +/- 45°, +/- 180°
Vertikale Verschiebung: +/- 7 cm

Display

LCD 19"

Sondenanschlüsse

3 Electronic Array Sonden
1 Doppler Sonde

I/O Video

XVGA-Ausgang (Monitor)
C-Video I/O
S-Video I/O
Video standard (PAL / NTSC)

Bild Files

Formate: Standard File Formate (BMP, JPG, PNG, AVI), Quell- und DICOM-Formate

Modus (Funktionen)

Doppler (PW und CW-Doppler)

Druckfunktionen

Tintenstrahl- Farb-oder s/w & Farb-USB-Drucker
Thermo s/w und Farbvideodrucker

Software

Betriebssystem: Windows XP Professional

Tastatur/Ultraschallfunktionen

Schieberegler für TGC
Encoders für allgemeine Verstärkung
Tasten zur Kontrolle der Modi und Peripheriegeräte

Abmessung

Arbeitsstellung:
630(B)x1480-1550(H)x1020(T) mm
Transportstellung:
630(B)x1480(H)x900(T) mm

Gewicht

Ca. 100 kg ohne Monitor, 110 kg mit Gelenkarm und Monitor

Betriebsbedingung

Temperatur: 15-35 °C

Tabelle 6: Technische Spezifikationen Esaote Linearschallkopf LA 435

Technologie

Elektronischer Breitband Linear-Schallkopf

Ankopplungsfläche (footprint)

40 x 6 mm

Betriebliche Bandweite

18-6 MHz

Technische Eindringtiefe

15-103 mm

Effektives Messfeld

19-38 mm

CFM (Color Flow Mapping) PW-Frequenzen:

5.9, 6.3, 7.7, 9.1, 11.1, 14.3 MHz

CW

Nicht verfügbar

3.8 Sonographischer Untersuchungsablauf

Bildakquisition:

Die durch eine erfahrene Untersucherin getätigte Arthrosonographie (Untersucherin KA) der symptomatisch-führenden Hand erfolgte nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll (siehe 8.4 verwendete Formulare). Nach Erfassung von Untersuchungsdatum, Patienteninitialen / -Kennnummer und Lateralität begann die Untersuchung des Probanden in sitzender Position. Die sonographische Untersuchung erfolgte dabei ausgehend von longitudinalen und transversalen Standardschnittebenen der Hand, in Anlehnung an die entsprechenden, in 2001 veröffentlichten Richtlinien für muskuloskeletale Ultraschalluntersuchungen in der Rheumatologie (BACKHAUS 2001). Mit Hilfe des in 3.7 beschriebenen Ultraschallsystems, einschließlich des Linear-Schallkopfes, wurden zweidimensionale B-Bilder (brightness-mode) im Longitudinalschnitt der Carpusregion (dorsoulnare, mediale und radiale Schallkopfposition), sowie der Fingergrundgelenke (MCP) 2-5 von dorsal und palmar erstellt (*Abbildung 19*). Diese Gelenkregionen wurden nach Ausschluss von z.B. Rauschartefakten durch Bewegung des Probanden / des Untersuchers unter Zuhilfenahme / Zuschaltung der Power-Doppler-Funktion auf die Darstellung von vermehrter Mikroperfusion innerhalb eines synovitischen Areals bei entzündlicher Aktivität ergänzt. Bestehende Pathologika wurden darüber hinaus im dazu angefertigten Transversalschnitt untersucht. Pathologika dokumentierende Untersuchungsbilder wurden systemintern digital gespeichert. Die für den Flusscharakter in der Power-Doppler-Darstellung verwendete Pulswiederholungsfrequenz (PRF) betrug 770 Hz, die Dopplerfrequenz 7,7 MHz. Die Einstellung der Verstärkung (Gain) entsprach den Empfehlungen von RUBIN et al. (73) und wurde hierbei auf einen Wert von 65% gesetzt, wobei dies dem Wert entsprach bei dem erstmalig ein Signal nachweisbar war. Ergab sich keine Darstellung von Dopplersignalen wurde dies durch einen kurzen Untersuchungsmitschnitt in Form einer Echtzeitfilmsequenz festgehalten. Das darin gezeigte Gelenk wurde hierbei durch Schwenken des Linearschallkopfes von lateral nach medial abgefahren.

Auswertung des akquirierten Bildmaterials:

Die Erhebung von für eine Arthritis typischen Befunden (Indikatoren) wie:

- Synovitis (Gelenkerguss und synoviale Proliferation)
- Intraartikuläre Power-Doppleraktivität (*Abbildung 20*)
- Knöchernen Erosion (*Abbildung 21*)

wurde nominalskaliert (0 = nein / 1 = ja) im Untersuchungsprotokoll festgehalten. Das Vorhandensein von Gelenkerguss und synovialer Proliferation wurde dabei zusammen als Synovialitis erfassend bewertet. Der Nachweis von Doppler-Signalen wurde ebenfalls nominal (0 = nein / 1 = ja) skaliert. Der Erosionsnachweis wurde nach *WAKEFIELD et al. 2005* (84) definitionsgemäß durch eine intraartikuläre Diskontinuität der Knochenoberfläche, darstellbar in zwei zueinander senkrechten Ebenen aufgezeigt.

Abbildung 19: Untersuchungsgang Sonographie

Exemplarische Schallkopfpositionierung und resultierendes B-Bild für die Untersuchung der Hand. Oben: Longitudinalschnitt dorsoradial über der Carpusregion der rechten Hand; Unten: Longitudinalschnitt dorsal über dem MCP 2 der rechten Hand.

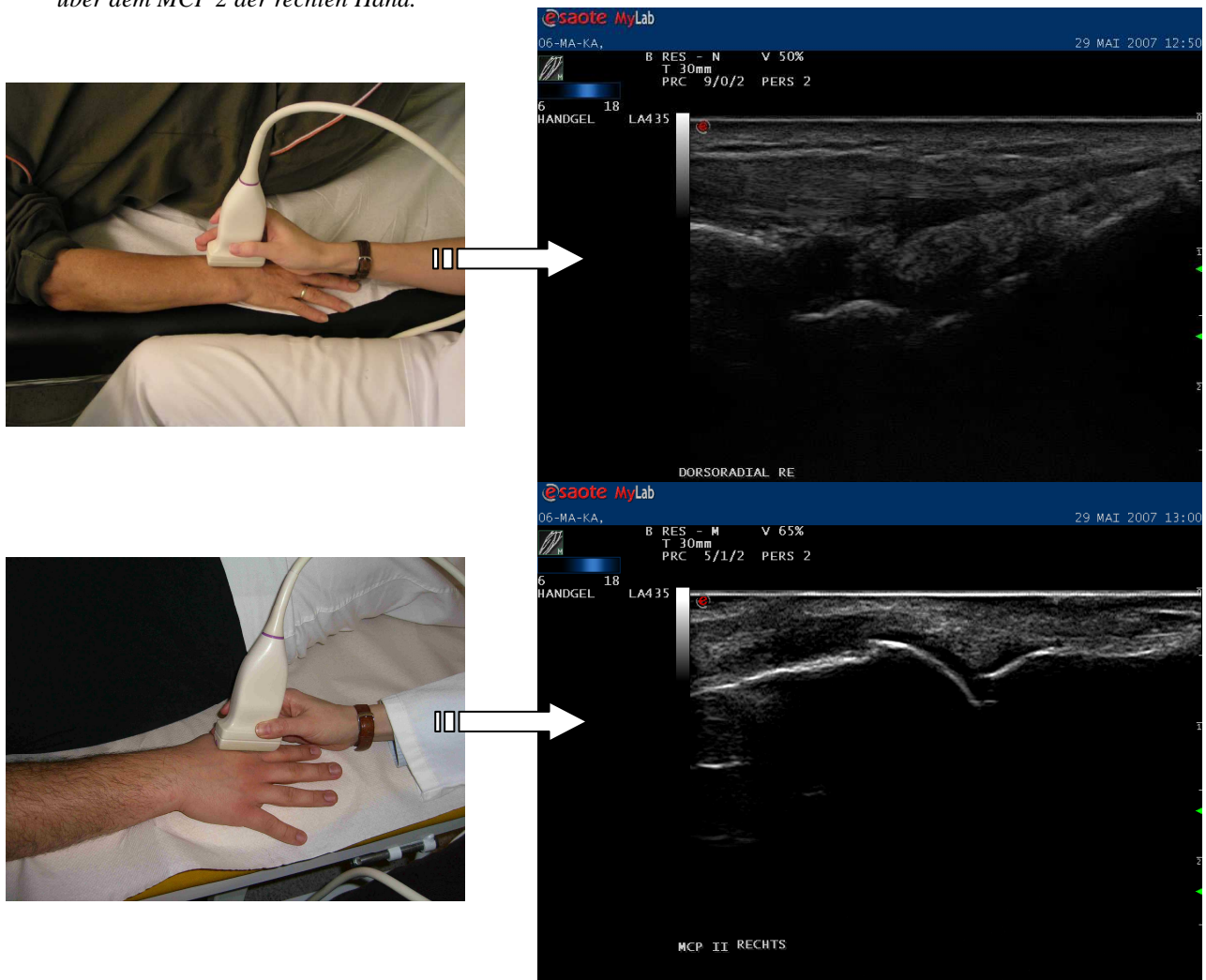


Abbildung 20: Power-Doppler-Aktivität

Darstellung von Power-Doppler-Aktivität, Longitudinalschnitt dorsal über dem Handgelenk (resultierendes Untersuchungsbild nach Zuschaltung der Power-Doppler-Funktion – grünes Messfeld)



Abbildung 21: Erosion

Darstellung einer Erosion als Unterbrechung der knöchernen Oberfläche (Markierung)



3.9 Statistik

In der Studie wurde das epidemiologische Studiendesign einer Querschnittsstudie verwendet - damit wurden die im Rahmen der Studie durchgeführten empirischen Untersuchungen an der Probandenauswahl einmalig zu einem definierten Stichtag durchgeführt. Da die eingeschlossene Probandenauswahl von $n=50$ Patienten unter dem Verdacht auf das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis stationär oder ambulant an der Kerckhoff-Klinik vorgestellt wurde, handelt es sich um eine selektierte Probandenauswahl. Daher können keine Angaben über Neuerkrankungsraten oder Krankheitsrisiken getroffen werden. Die Berechnung von Spezifität und Sensitivität, als Effizienzmaße eines diagnostischen Tests, der in der durchgeführten Bildgebung erhobenen Indikatoren wurde mit Hilfe von Kontingenztafeln (Vier-Felder-Tafeln) bestimmt. Die Zuordnung in die einzelnen Felder erfolgte anhand des Auftretens eines Indikators (I+/ I-) sowie der späteren abschließenden Diagnose (A+/A-). Bei Vorhandensein bereits eines einzelnen positiven Indikators in den durchgeführten Diagnostika (*siehe Kapitel 3.1 und 3.8*) erfolgte die Zuordnung zu I+. Häufigkeitsvergleiche zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des *Fisher's exact test* auf ihre Signifikanz hin überprüft. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet, einer Wahrscheinlichkeit von 5%, dass die beobachteten oder ein noch extremeres Ergebnis zufällig auftreten. Die abschließenden Berechnungen wurden durch das Statistikbüro Mogk und Reitze in Gießen durchgeführt.

Die zu prüfenden Annahmen (Hypothesen) bezüglich der Abhängigkeit der Merkmale aus dem Stichprobenergebnis wurden als Gegensatzpaar mit einer Nullhypothese, H_0 und Alternativhypothese, H_1 formuliert - H_0 bringt dabei zum Ausdruck, dass ein bestimmter Zusammenhang nicht besteht, während die Alternativhypothese H_1 eine Abhängigkeit - den Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen - möglich macht.

Begriffserläuterungen statistische Kennwerte - Beurteilung eines medizinischen Tests

(aus: *Einführung in die medizinische Statistik, Vorlesung Medizinstatistik -R.H. Bödeker*)

- Sensitivität: Wahrscheinlichkeit, mit der ein Testergebnis positiv ist, wenn die Krankheit vorliegt.
- Spezifität: Wahrscheinlichkeit, mit der ein Testergebnis negativ ist, wenn die Krankheit nicht vorliegt.
- Negativer Vorhersagewert (negativ predictive value): Wahrscheinlichkeit für das Nicht-Zutreffen einer Diagnose, wenn der Test negativ ist.
- Positiver Vorhersagewert (positiv predictive value): Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen einer Diagnose, wenn der Test positiv ist.

4. Ergebnisse

4.1 Datenerfassung

Die sonographisch und kernspintomographisch erhobenen Bilddateien wurden digital gespeichert. Die klinischen Parameter wurden aus der Patientenakte ermittelt und gemeinsam mit den erhobenen klinischen Aktivitätsscores aus dem Formular „klinische Untersuchung – Studienpatient“ in einem CRF (case record form) zusammengetragen und in einer Datenbank erfasst. Die Dateneingabe und Auswertung erfolgte an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim. Entsprechend der sonographischen Auswertung bezüglich der zu untersuchenden Indikatoren Erguss / Hypertrophie, intraartikuläre Power-Doppler-Aktivität und Erosionsnachweis (*siehe Kap. 3.8 – sonographischer Untersuchungsablauf*) erfolgte die Auswertung / Untersuchung des akquirierten Bildmaterials des MRT der Finger- und Handgelenke der Patienten durch eine protokollarische Erfassung der betreffenden Indikatoren Erosion, Synovialitis und Knochenmarködem (*siehe Kap. 3.1 - MRT-Zeichen bei entzündlicher Gelenkbeteiligung*). Die für die Indikatoren erhobenen Befunde wurden entsprechend ihrer Merkmalsausprägung durch eine nominalskalierte Einschätzung der qualitativen Merkmalseigenschaft alternativ mit [0] oder [1] angegeben. Die Auswertung erfolgte voneinander unabhängig durch zwei Untersucher (KA und MB).

4.2 Patienten

Das Patientenkollektiv bestand aus 50 Patienten, davon 33 weibliche und 17 männliche Patienten. Gesamaltersdurchschnitt $57 \pm 11,4$ Jahre (*Abbildung 22*). Die jüngste Patientin war 33 Jahre alt, die älteste 78. Bei den männlichen Probanden war der jüngste 37 Jahre alt und der älteste 77 Jahre. In der *Abbildung* ist die Altersverteilung, getrennt nach Männern und Frauen, graphisch dargestellt.

Abbildung 22: schematische Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung nach Altersklassen (n= 50).

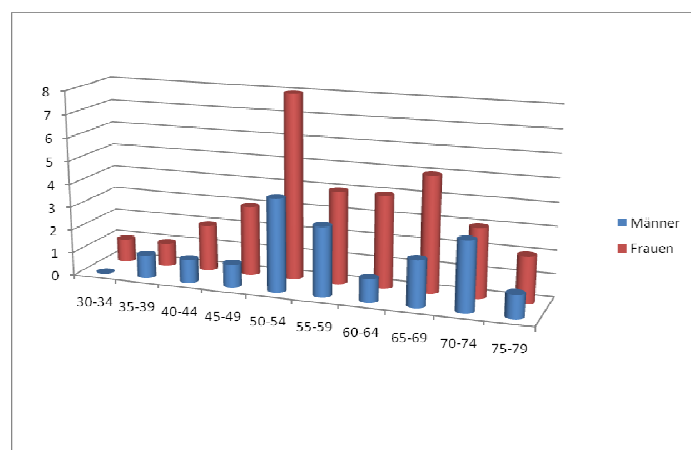


Tabelle 7: Demographische und klinische Daten (absolute und relative Häufigkeiten), bei den mit () gekennzeichneten Daten handelt es sich um Mittelwert und Standardabweichung*

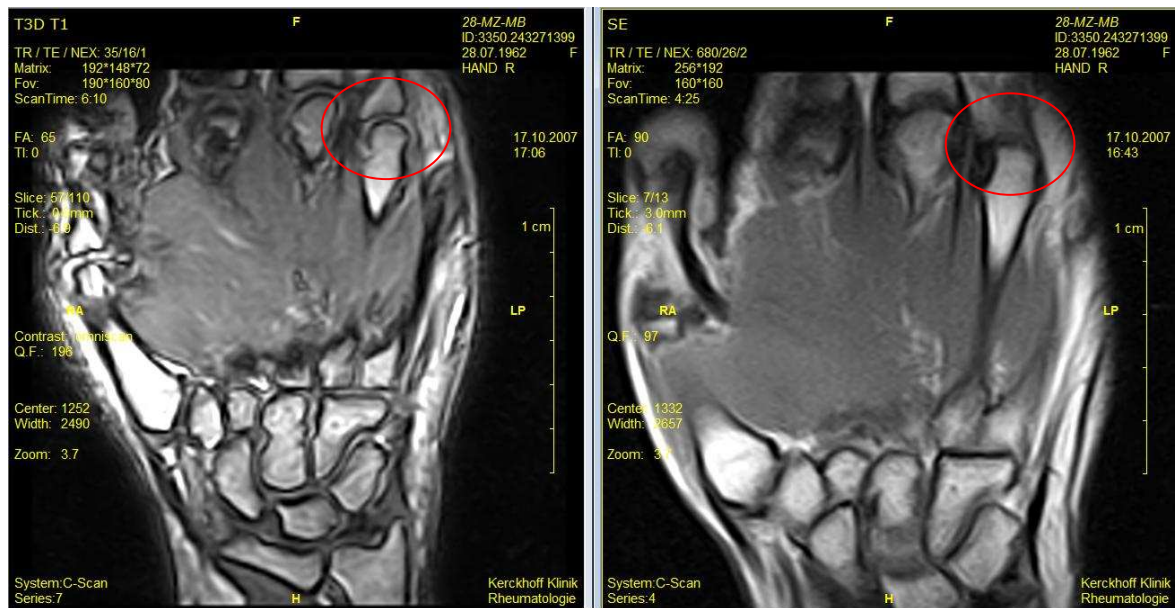
	Gesamt	Arthritis	Keine Arthritis
Anzahl der Patienten	50	32 (64%)	18 (32%)
Klinische Diagnose:			
rheumatoide Arthritis	26 (52%)	26	0
Psoriasis- / Spondarthritis	6 (12%)	6	0
Arthrose	12 (24%)	0	12
Fibromyalgie	3 (6%)	0	3
Sonstige	3 (6%)	0	3
Alter*	57 ± 11,4	59 ± 11,2	54,5 ± 9,3
Geschlecht (m/w)	17/33	15/17	2/16
Krankheitsdauer (Monate)*	23,0 ± 40,8	19,6 ± 24,9	28,5 ± 33,8
Morgensteifigkeit (Minuten)*	22,3 ± 34,8	22,4 ± 34,6	22,2 ± 36,0
Anzahl geschwollener Gelenke*	2,2 ± 2,7	2,8 ± 2,9	1,1 ± 1,9
Anzahl schmerzhafter Gelenke*	6 ± 4,4	5,3 ± 4,1	7,2 ± 4,9
Visuelle Analogskala (0-100)*	59,7 ± 16,5	58,9 ± 17,8	61,3 ± 14,4
Radiologische Erosionen	5 (10,2 %)	5 (16,1%)	0 (0%)
BSG (mm / 1.Stunde)*	24,2 ± 20,0	28,4 ± 20,9	17,3 ± 16,5
CRP (mg/dl)*	1,2 ± 1,7	1,7 ± 1,9	0,4 ± 0,7
Rheumafaktor positiv (>14 U/l)*	12 (24%)	10 (31,3%)	2 (11,1%)
Anti-CCP Ak positiv (>5 RE/ml)*	7 (14%)	7 (21,9%)	0 (0%)

4.3 Auswertung Niederfeld-MRT / Arthrosonographie

Indikatoren Niederfeld-MRT: Synovialitis (mit KM), Erosion, Knochenmarködem mit positiven Merkmalsausprägungen = 1 (vorhanden), *Abbildungen 23-28.*

Abbildung 23: Nachweis Synovialitis der MCP-Gelenke

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]

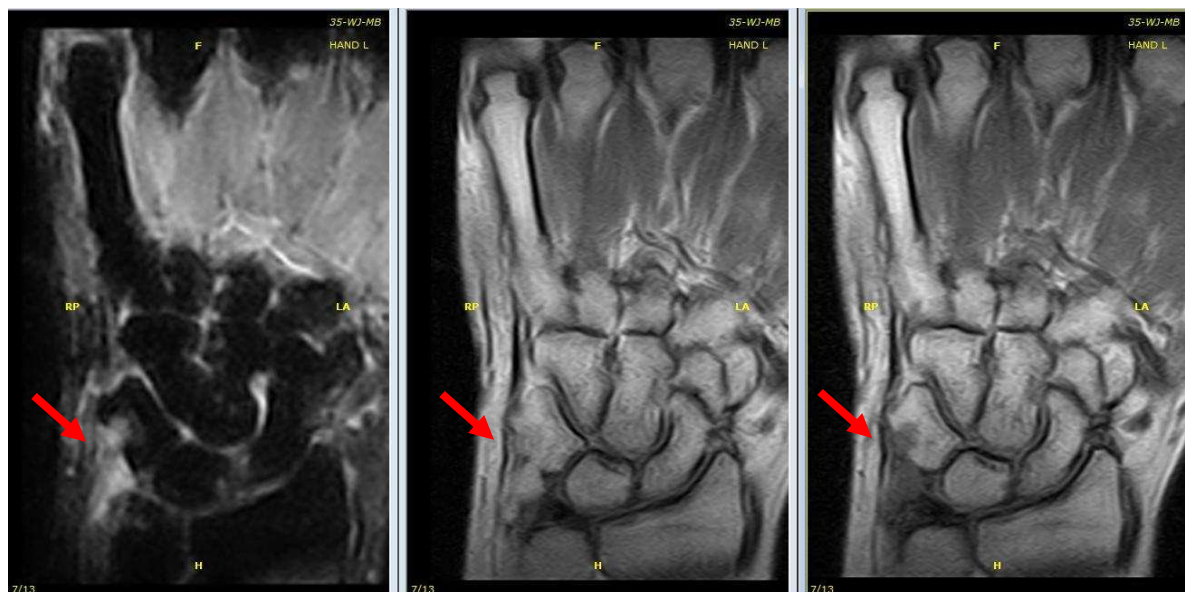


Sequenz: GE T1 + KM

SE T1 koronar nativ

Abbildung 24: Nachweis Synovialitis des Carpus

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]



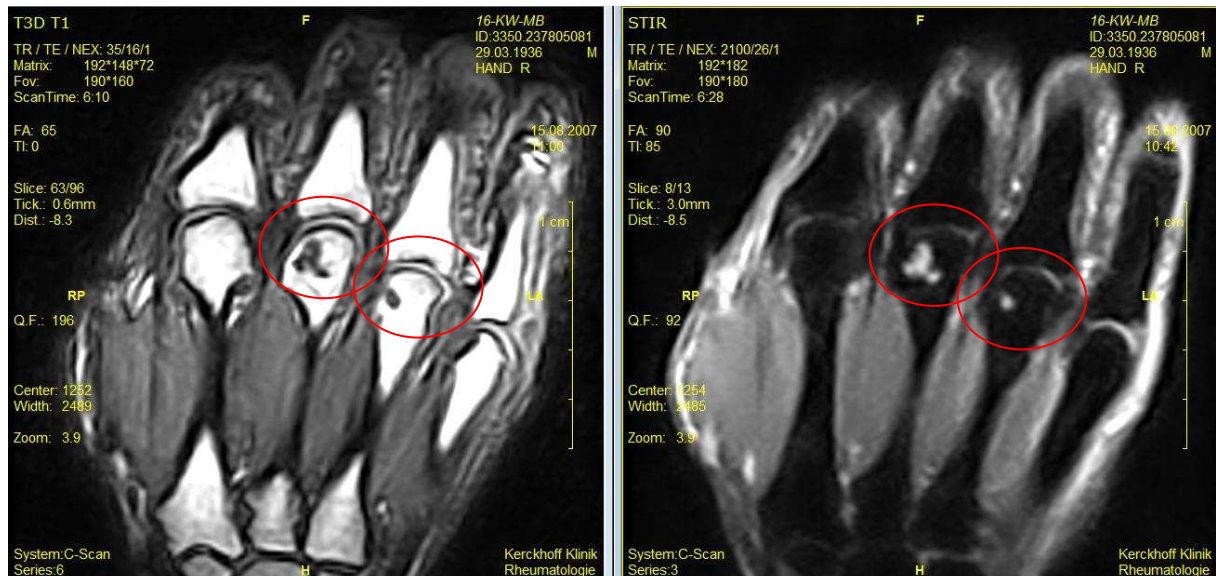
Sequenz: T2 fettsupprimiert (STIR)

SE T1 koronar + KM

SE T1 koronar nativ

Abbildung 25: Nachweis Erosion der MCP-Gelenke

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]

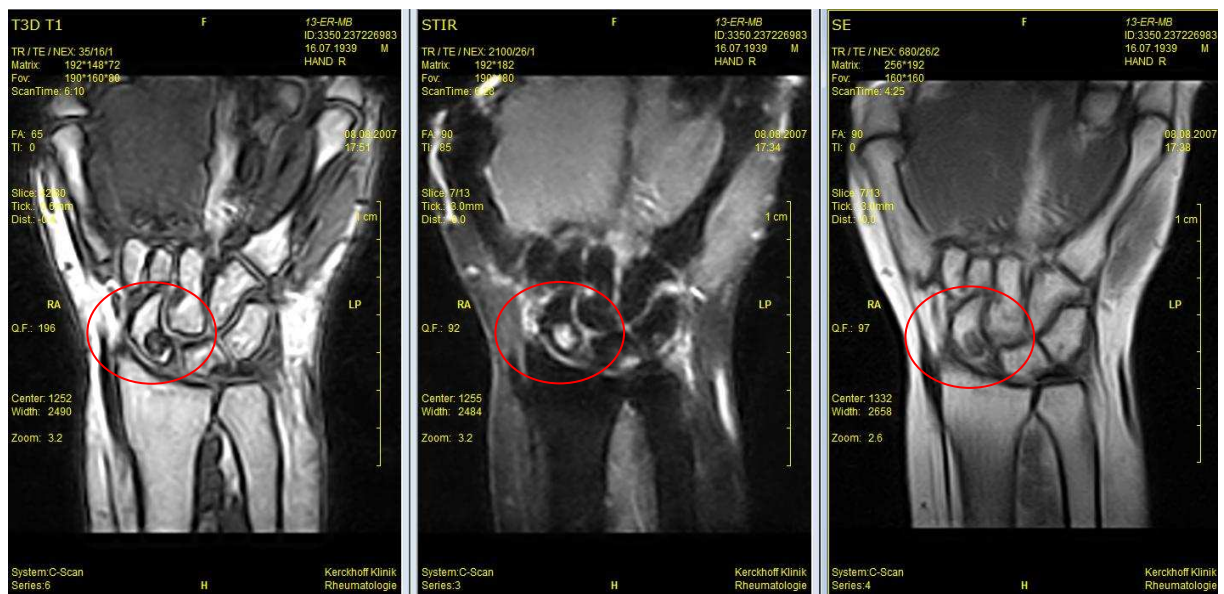


Sequenz: GE T1 nativ

T2 fettsupprimiert (STIR)

Abbildung 26: Nachweis Erosion des Carpus

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]



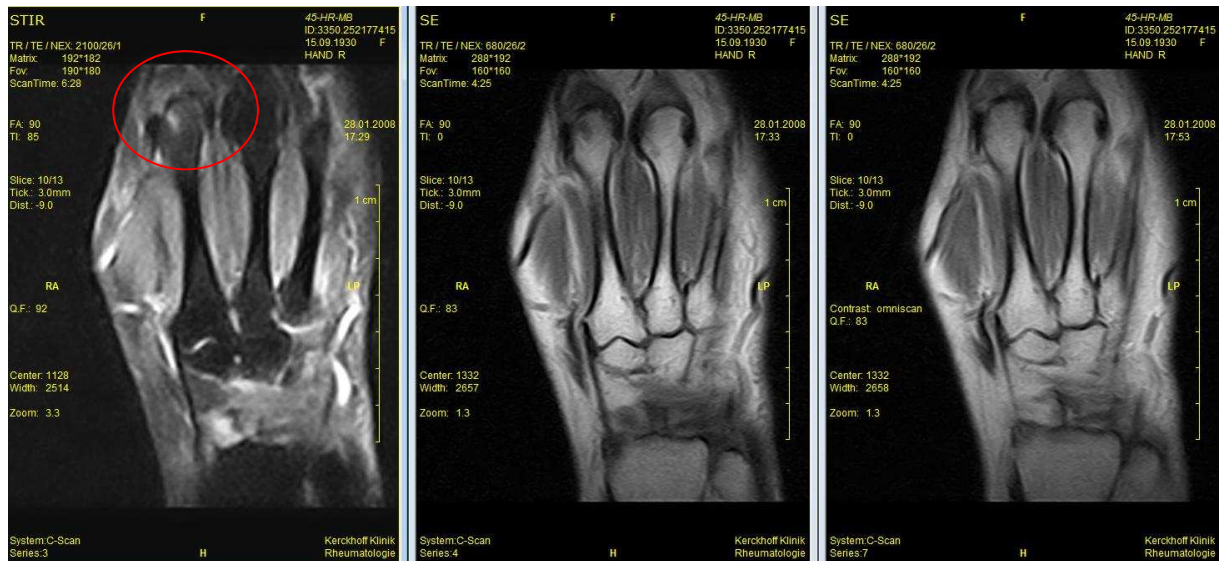
Sequenz: GE T1 nativ

T2 fettsupprimiert (STIR)

SE T1 koronar nativ

Abbildung 27: Nachweis Knochenmarködem der MCP-Gelenke

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]



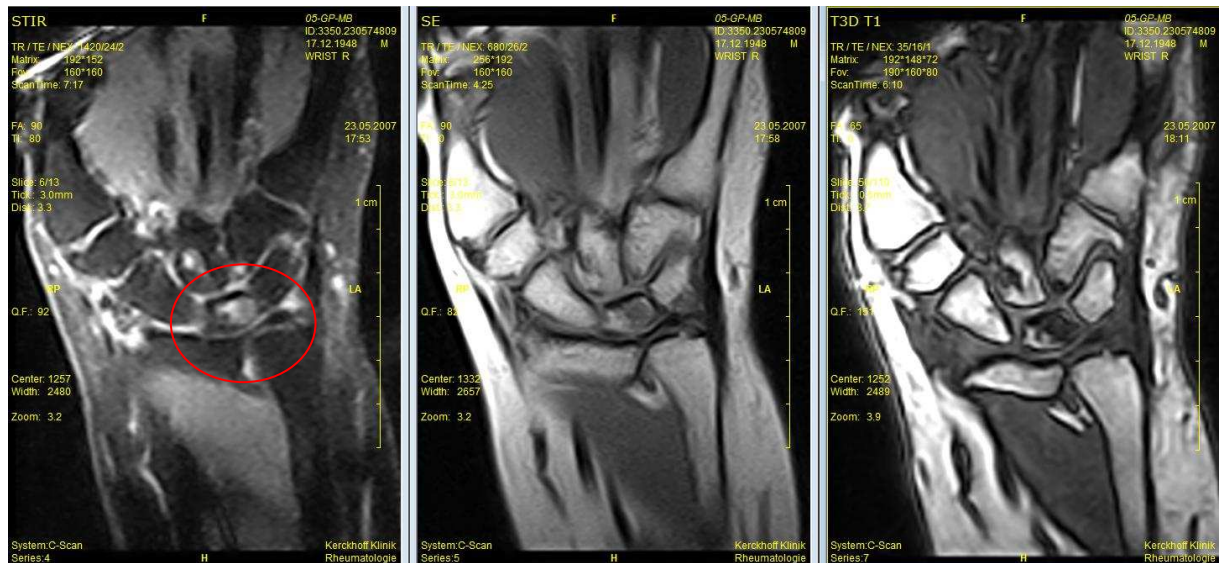
Sequenz: T2 fettsupprimiert (STIR)

SE T1 koronar nativ

SE T1 koronar + KM

Abbildung 28: Nachweis Knochenmarködem des Carpus

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]



Sequenz: T2 fettsupprimiert (STIR)

SE T1 koronar nativ

GE T1 koronar nativ

Indikatoren Sonographie: Dopplersignale, Erosion, Erguss/Hypertrophie mit positiven Merkmalsausprägungen = 1 (vorhanden), *Abbildungen 29-34.*

Abbildung 29: Nachweis Dopplersignale der MCP-Gelenke

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]



Abbildung 30: Nachweis Dopplersignale des Carpus

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]



Abbildung 31: Nachweis Erosion der MCP-Gelenke

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]

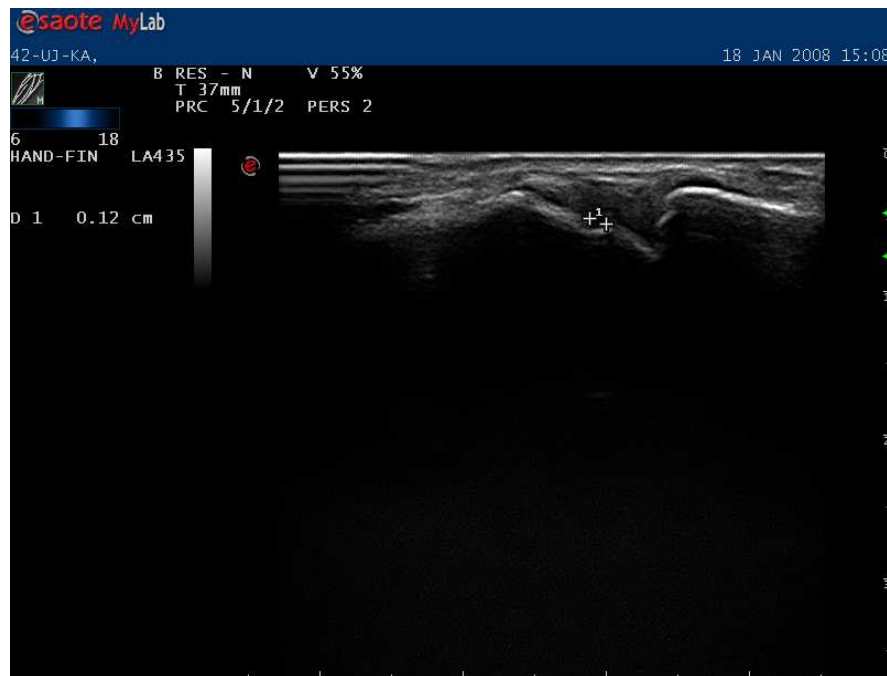


Abbildung 32: Nachweis Erosion des Carpus

[Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]

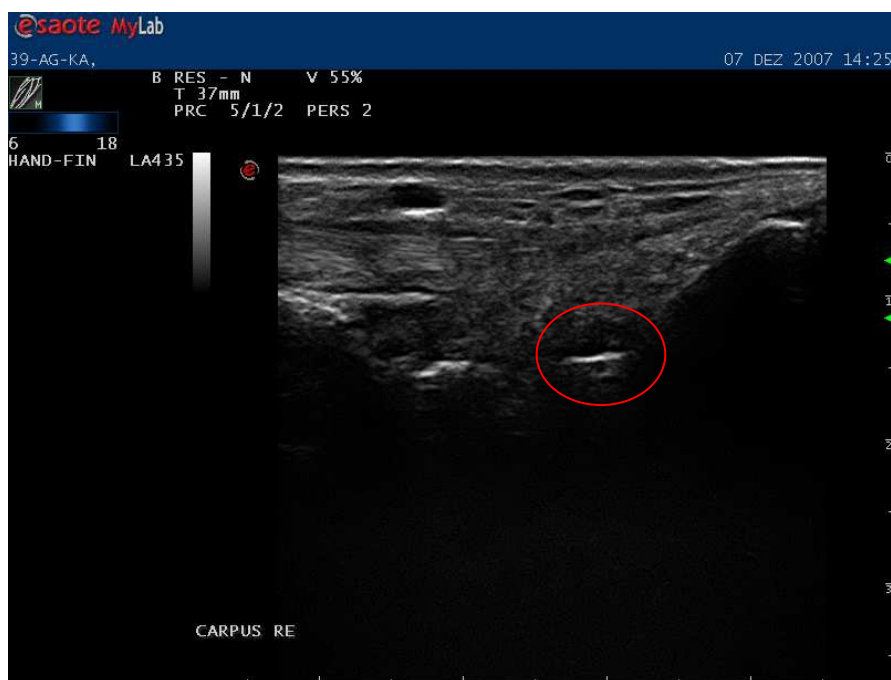


Abbildung 33: Nachweis Erguss / Hypertrophie der MCP-Gelenke
 [Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]

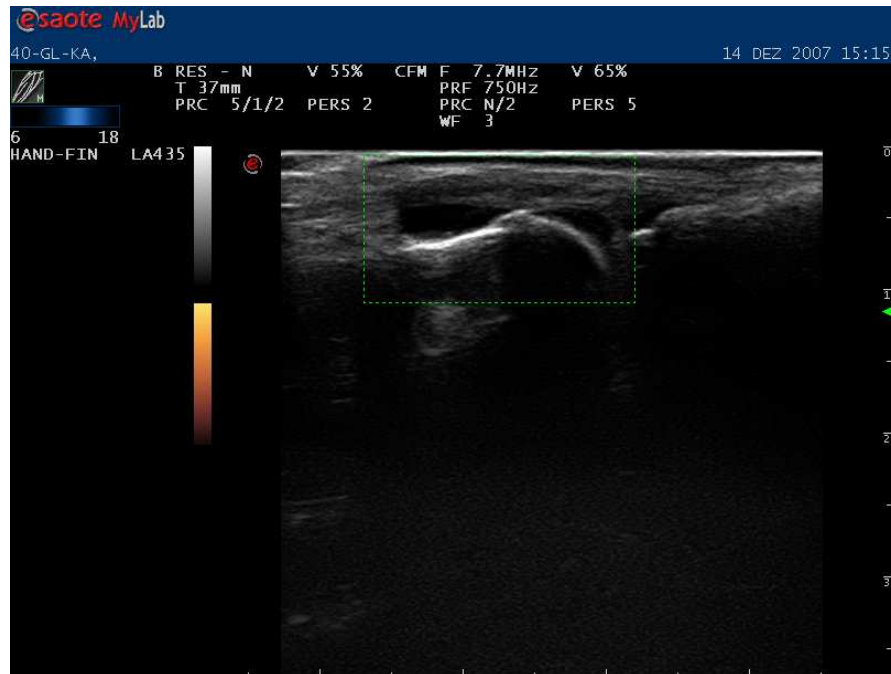


Abbildung 34: Erguss / Hypertrophie des Carpus
 [Merkmalsausprägung=1(vorhanden)]



4.4 Statistische Auswertung

Bei 32/50 Patienten zeigte sich die klinische Diagnose einer Arthritis (u.a. rheumatoide Arthritis, Arthritis psoriatica, undifferenzierte Oligoarthritis, Spondylarthritis mit peripherer Gelenkbeteiligung), welche von einem Rheumatologen gestellt wurde. Die in der Bildgebung erhobenen Indikatoren, wie z.B. der untersuchte Indikator „Erosion“ in der NF-Magnetresonanztomographie [Merkmalsausprägung Erosion: vorhanden = 1, nicht vorhanden = 0] und die klinische Diagnose [Merkmalsausprägung: keine Arthritis; Arthritis] wurden in Kontingenztafeln (Vier-Felder-Tafeln) auf ihre absoluten und relativen Häufigkeiten von Merkmalskombinationen hin untersucht (*Tabellen 8-10*). Diese ermittelten Häufigkeiten miteinander verknüpfter Merkmale (Merkmalsübereinstimmung) dienten damit der Überprüfung der Aussagekraft eines jeden Indikators als für sich diagnostischen Test durch Berechnung der Sensitivität und Spezifität.

Zusammenfassung der statistischen Auswertung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass sowohl die NF-MRT als auch die Arthrosonographie einen sensitiven Nachweis durch Abbildung des entzündlichen Prozesses und frühzeitigen Nachweis struktureller Folgen einer Arthritis erlauben. In der Sonographie lag die Sensitivität und Spezifität für Erguss / Hypertrophie bei 0,94 (0,5), für Dopplersignale bei 0,72 (0,94) und für Erosionen bei 0,38 (1,0). In der Niederfeld-MRT zeigte sich eine Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen von Synovialitis bei 0,77 (0,75) (Kontrastmittelgruppe), für Knochenmarködem bei 0,48 (0,78) und Erosionen bei 0,58 (0,83).

Im Vergleich der beiden Methoden belegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die Power-Doppler- gestützte Arthrosonographie im Vergleich zur Kontrastmittel-gestützten NF-MRT bei annähernd gleicher Sensitivität eine höhere Spezifität aufweist.

Tabelle 8: 4-Felder-Tafeln Sonographie

Klinische Diagnose	Dopplersignale		Gesamt
	Nicht vorhanden	Vorhanden	
Keine Arthritis	17 (94,4%)	1 (5,6%)	18 (100%)
Arthritis	9 (28,1%)	23 (71,9%)	32 (100%)
Gesamt	26 (52,0%)	24 (48,0%)	50 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p < 0,0005$

Sensitivität: 0,719	Voraussagewert eines positiven Tests:	0,958
Spezifität: 0,944	Voraussagewert eines negativen Tests:	0,654
	Testeffizienz:	1,612

Klinische Diagnose	Erosion		Gesamt
	Nicht vorhanden	Vorhanden	
Keine Arthritis	18 (100%)	0	18 (100%)
Arthritis	20 (62,5%)	12 (37,5%)	32 (100%)
Gesamt	38 (76,0%)	12 (24,0%)	50 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p = 0,002$

Sensitivität: 0,375	Voraussagewert eines positiven Tests:	1,000
Spezifität: 1,000	Voraussagewert eines negativen Tests:	0,474
	Testeffizienz:	1,474

Klinische Diagnose	Erguss/Hypertrophie		Gesamt
	Nicht vorhanden	Vorhanden	
Keine Arthritis	9 (50%)	9 (50%)	18 (100%)
Arthritis	2 (6,3%)	30 (93,8%)	32 (100%)
Gesamt	11 (22,0%)	39 (78,0%)	50 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p = 0,001$

Sensitivität: 0,938	Voraussagewert eines positiven Tests:	0,769
Spezifität: 0,500	Voraussagewert eines negativen Tests:	0,818
	Testeffizienz:	1,587

Tabelle 9: 4-Felder-Tafeln Magnetresonanztomographie

Klinische Diagnose	Synovialitis (mit KM)		Gesamt
	Nicht vorhanden	Vorhanden	
Keine Arthritis	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)
Arthritis	5 (23,8%)	16 (76,2%)	21 (100%)
Gesamt	11 (37,9%)	18 (62,1%)	29 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,017$

Sensitivität: 0,762	Voraussagewert eines positiven Tests:	0,889
Spezifität: 0,75	Voraussagewert eines negativen Tests:	0,545
	Testeffizienz:	1,434

Klinische Diagnose	Erosion		Gesamt
	Nicht vorhanden	Vorhanden	
Keine Arthritis	15 (83,3%)	3 (16,7%)	18 (100%)
Arthritis	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31 (100%)
Gesamt	28 (57,1%)	21 (42,9%)	49 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,004$

Sensitivität: 0,581	Voraussagewert eines positiven Tests:	0,857
Spezifität: 0,833	Voraussagewert eines negativen Tests:	0,535
	Testeffizienz:	1,392

Klinische Diagnose	Knochenmarködem		Gesamt
	Nicht vorhanden	Vorhanden	
Keine Arthritis	14 (77,8%)	4 (22,2%)	18 (100%)
Arthritis	16 (51,6%)	15 (48,4%)	31 (100%)
Gesamt	30 (61,2%)	19 (38,8%)	49 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,06$

Sensitivität: 0,484	Voraussagewert eines positiven Tests:	0,789
Spezifität: 0,778	Voraussagewert eines negativen Tests:	0,467
	Testeffizienz:	1,256

Tabelle 10: Ergebnisse Diagnosestudie MRT – Subanalyse Synovialitis ohne / mit KM

Klinische Diagnose	Synovialitis – Subanalyse ohne KM		Gesamt
	Nicht vorhanden	Vorhanden	
Keine Arthritis	2 (20%)	8 (80%)	10
Arthritis	2 (20%)	8 (80%)	10
Gesamt	4	16	20

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,71$ – nicht signifikant

Sensitivität: 0,8 Voraussagewert eines positiven Tests: 0,5
 Spezifität: 0,2 Voraussagewert eines negativen Tests: 0,5
 Testeffizienz: 1,0

Klinische Diagnose	Synovialitis – Subanalyse mit KM		Gesamt
	Nicht vorhanden	Vorhanden	
Keine Arthritis	6 (75%)	2 (25%)	8
Arthritis	5 (23,81%)	16 (76,19%)	21
Gesamt	11	18	29

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,0178$

Sensitivität: 0,77 Voraussagewert eines positiven Tests: 0,889
 Spezifität: 0,75 Voraussagewert eines negativen Tests: 0,545
 Testeffizienz: 1,434

5. Diskussion

Neben den erheblichen Fortschritten in der medikamentösen Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen trägt die technische Weiterentwicklung bildgebender Verfahren vor allem bei direkter Visualisierung entzündlicher Veränderungen mit hoher örtlicher Bildauflösung heute zu einem erheblichen diagnostischen Zugewinn bei Diagnosestellung und Therapieüberwachung bei. Obwohl Sonographie und Niederfeld-MRT bereits bei der Darstellung von entzündlichen Gelenkveränderungen eingesetzt werden, existieren nur wenige Studien, welche die Validität dieser bildgebenden Methoden anhand der abschließenden klinischen Diagnose evaluieren (prospektives Studiendesign).

SACKETT et al. (5) formulierte in *“the architecture of diagnostic research“* hilfestellende Fragestellungen für die Ermittlung des Potentials wissenschaftlicher Testverfahren und damit der Grundlage für den späteren praxistauglichen diagnostischen Wert. Einer diagnostischen Studienarchitektur zur Entwicklung von Testverfahren folgend, kommen dabei ähnlich einem Stufenmodell nachstehenden Fragen als Ausgangspunkt für die Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit der Niederfeld-MRT und der Gelenksonographie eine besondere Bedeutung zu.

- **“Phase I questions: Do test results in patients with the target disorder differ from those in normal people?”**, *„Unterscheiden sich die Testergebnisse bei betroffenen Patienten von denen gesunder Individuen?“*

Sowohl Arthrosonographie als auch Magnetresonanztomographie sind als etablierte Verfahren in der Lage, bei gesicherter Diagnose oder einer klinischen Symptomatik folgend sehr sensitiv pathologische Korrelate wie z.B. entzündliche Weichteilläsionen (Erguss, Synovialisproliferationen, Tendinitiden, Tenosynovitiden, Bursitiden), Knochenveränderungen, Sehnenrupturen als auch Weichteilverkalkungen, soweit der arthrosonographischen Einsicht möglich, aufzudecken - und dies bereits frühzeitiger oder bei gar fehlendem Korrelat im nativ-radiologischen Bild (43). Als allgemein anerkannt bezüglich der Validität ist dabei zum einen der Vergleich mit dem histologischen Präparat, zum anderen die Magnetresonanztomographie, welche bereits ebenfalls anhand der Histologie evaluiert worden ist (85). Im Nachweis von knöchernen Frühveränderungen zeigte sich beispielsweise in der Magnetresonanztomographie bei 42 Patienten mit einer erst im Mittel seit 4 Monaten

bestehenden rheumatoiden Arthritis bereits in 45% der durchgeführten Untersuchungen erosive Veränderungen, im Vergleich zu 15% der zeitgleich durchgeführten nativ-radiologischen Untersuchungen (86;87). Bei der Arthrosonographie ermöglicht darüber hinaus der Einsatz der Farbdoppler- / Power-Doppler-Sonographie die entzündlich-gesteigerte Durchblutung intra- und periartikulär - bedingt durch Vasodilatation und auch Neoangiogenese von synovialen Blutgefäßen - nachzuweisen (88). Eine Korrelation zwischen verstärkt detektierbaren Power-Doppler-Signalen und Gelenken von Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde vor allem mit dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) nachgewiesen (89;90). Während die physiologische, beim Gesunden bestehende synoviale Durchblutung mit nur sehr sensitiven Geräten detektierbar ist, meistens jedoch unterhalb der Nachweisgrenze liegt, kann eine als sicher intraartikulär lokalisierte Hypervaskularisation zunächst als pathologisch eingestuft werden (66;91). Jedoch zeichnet sich dieser technische Sachverhalt neben den richtigen Einstellungen des Farb-Doppler-Modus und den technischen Voraussetzungen / der Leistung eines modernen Ultraschallgerätes verantwortlich für die Bildqualität und damit verbundene Aussagekraft der produzierten Bilder, einschließlich der gefällten Diagnose, aus (92).

- **“Phase II questions: Are patients with certain test results more likely to have the target disorder than patients with other test results?”**, „*Sind Patienten mit bestimmten Testergebnissen schwerer von einer bestimmten Störung betroffen?*“

Die Fragestellung zielt dabei auf die Korrelation zwischen Bildgebung und Klinik ab. Individuell ist der Verlauf von Gelenkerkrankungen des rheumatischen Formenkreises sehr variabel und nur bedingt vorhersehbar – als prädiktive Faktoren für das langfristige radiologisch / funktionelle Outcome spielen dabei immunologischen Faktoren, wie der Nachweis von Rheumafaktoren, ein positiver Nachweis von anti-CCP-Autoantikörper und der frühe Nachweis von erosiven Veränderungen der Knochenstruktur eine Rolle als wichtige Hinweise für einen späteren destruierenden Verlauf (93;94). Gerade bei den Schmerzen der Osteoarthrose korreliert jedoch sowohl das radiologische Ausmaß (27), als auch der arthrosonographische Nachweis nur eingeschränkt mit der klinischen Symptomatik. Zwar zeigen klinisch symptomatische Gelenke auch signifikant häufiger entsprechende Korrelate in der arthrosonographischen Untersuchung, jedoch fehlt eine Korrelation bezüglich der Anzahl betroffener Gelenke und der Assoziation / Beurteilung mit Hilfe einer visuellen Analogskala (95). Dies bestätigte sich ebenfalls bei Auswertung der demographischen und klinischen

Daten der vorliegenden Studie (*Tabelle 7*). Hier zeigte sich, dass einzelne klinische Symptome allein wie beispielsweise die geschilderte Morgensteifigkeit nicht in der Lage sind, zwischen einer Arthritis und anderen nicht-entzündlichen Gelenkerkrankungen zu unterscheiden. Interessanterweise waren die mittlere Anzahl von druckschmerzhaften Gelenken und die Schmerzintensität gemessen auf der visuellen Analogskala in der „keine Arthritis“ Gruppe sogar noch höher, was die Notwendigkeit zusätzlicher laborchemischer / immunologischer und bildgebender Verfahren betont. Darüber hinaus ist es bemerkenswert, dass in der Gruppe der Patienten ohne klinische Diagnose einer Arthritis, die Krankheitsdauer im Mittel länger und die Mehrheit der Patienten weiblichen Geschlechts waren, was durch die hohe Prävalenz einer Arthrose der Fingergelenke bei den weiblichen Patienten dieser Altersgruppe erklärt werden kann.

Anders als die deutliche Abnahme der Power-Doppler-Aktivität und dem raschen klinischen Ansprechen unter Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (96), wurde bei osteoarthrotisch veränderten Gelenken zwar eine Reduktion der klinischen Symptome nach Methylprednisolongabe beschrieben, jedoch konnte keine signifikante Abnahme einer zuvor niedrig detektierbaren synovialen Entzündungsreaktion (97) aufgezeigt werden. Setzt man die nativ-radiologische Untersuchung als Referenzmethode an, erreichte die Arthrosonographie in Studien eine hohe Übereinstimmung von bis zu 94,4 % hinsichtlich radiologisch erosiv veränderter Gelenke, in der absoluten Übereinstimmung noch von 91,8%. In der Detektion von Erosionen gelingt jedoch der Nachweis bereits kleiner Veränderungen frühzeitiger und häufiger als im Röntgenbild (87;98). Zusätzlich ist beim Krankheitsbild der Osteoarthrose die Differenzierung zwischen einer erosiv und nicht-erosiv verlaufenden Arthrose der Fingergelenke im Ultraschallbefund möglich (99).

Bei der Psoriasisarthritis zeigen sich im Verteilungsmuster der Hände, unter geringer Betonung der PIP-Gelenke und einer häufigen Manifestation mit Nachweis von Tenosynovitiden im Bereich der Finger- und Handgelenke, Abweichungen zur rheumatoiden Arthritis. Jedoch finden sich keine signifikanten sonographischen Unterschiede in Bezug auf die sensitive Darstellung von Gelenkerguss und erosiven knöchernen Veränderungen der Handgelenks- und Fingerbeteiligung bei Patienten mit vorbekannter rheumatoider Arthritis und Psoriasisarthritis (100). Die Arthrosonographie erlaubt die Einschätzung einer Beteiligung der MTP-Gelenke (101). Interessant ist aber die etwas niedrigere Spezifität unter Nachweis einer MTP-Synovitis bei gesunden Sportlern (Läufern) (102). Kernspintomographisch zeigte sich im Rahmen einer Untersuchung von 31 asymptomatisch gesunden Probanden bei über der Hälfte, insbesondere bei den älteren Teilnehmern, eine

geringe Anzahl von erosions-ähnlichen Knochenläsionen, wobei die Veränderungen den OMERACT-Empfehlungen folgend in der Graduierung klein und die Anzahl auch nicht mehr als 2 Veränderungen pro Handgelenk überschritten (103).

All dies sind Gründe dafür, den Befund arthrosonographisch und kernspintomographisch untersuchter Gelenke, wie auch insgesamt erhobener Befunde der Bildgebung, in den entsprechenden Kontext aus anamnestischen Daten, klinischer Untersuchung / dem klinischen Bild und der Laborchemie wie auch beeinflussenden Faktoren (durch z.B. Einnahme vasoaktiver Medikamente, physikalischen Therapiemaßnahmen) differenziert zu betrachten.

- **“Phase III questions: Does the test result distinguish patients with and without the target disorder among patients in whom it is clinically reasonable to suspect that the disease is present?”**, *„Kann ein Testergebnis Patienten mit einer bestimmten Störung unter denen mit dem klinischen Verdacht unterscheiden?“*

Kernfragestellung der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung der prospektiven Wertigkeit von Arthrosonographie und Niederfeld-MRT für die Diagnostik der Früharthrititis. Die Ergebnisse der jeweiligen bildgebenden Methoden wurden in Hinblick auf die diagnostische Feststellung einer Arthritis mit der klinischen Diagnose evaluiert und durch Bestimmung der Sensitivität und Spezifität eine Validierung vorgenommen. Das eingeschlossene Patientenkollektiv hatte dabei zum Zeitpunkt der Untersuchung keine rheumatologische Diagnose, jedoch den Verdacht auf das Vorliegen einer Arthritis. Als „Goldstandard“ diente der abschließende Befund eines erfahrenen Rheumatologen anhand des klinischen Verlaufs / der abschließenden Diagnosestellung nach stationärer Vorstellung. Dazu führten zwei Untersucher ihre jeweilige NF-MRT oder sonographische Untersuchung der klinisch führenden Hand unabhängig voneinander und in Unkenntnis der klinischen Diagnose durch. In der Arthrosonographie wurden der Carpus und die MCP-Gelenke 2-5 ausgehend von Standardebene untersucht. Bei der NF-MRT kam eine Sequenzauswahl koronarer und transversaler Schichtorientierungen vor und nach intravenöser Applikation eines Gadoliniumhaltigen Kontrastmittels zum Einsatz. Für die Auswertung wurden typische, definierte Zeichen einer entzündlichen Gelenkbeteiligung erfasst. Dazu gehörte der Nachweis von ergussbedingten Kapselabhebungen, synovialer Hypervaskularisation (Power-Doppler-Aktivität), synovialer Kontrastmittelaufnahme, knöchernen Erosionen und eines Knochenmarködems. In Kontingenztafeln (Vier-Felder-Tafeln) auf ihre absoluten und relativen Häufigkeiten hin ausgewertet, dienten die ermittelten Häufigkeiten miteinander

verknüpfter Merkmale der Überprüfung eines jeden in der Bildgebung zuvor definierten Indikators einer entzündlichen Veränderung als für sich diagnostischen Test durch Berechnung der Sensitivität und Spezifität.

Im Vergleich zu der abschließenden klinischen Diagnose lag die Sensitivität und Spezifität in der Sonographie für Erguss / Hypertrophie bei 0,94 (0,5), für Dopplersignale bei 0,72 (0,94) und für Erosionen bei 0,38 (1,0). In der Niederfeld-MRT zeigte sich eine Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen von Synovialitis bei 0,77 (0,75) (Kontrastmittelgruppe), für Knochenmarködem bei 0,48 (0,78) und Erosionen bei 0,58 (0,83). Die vergleichsweise niedrige Sensitivität im Nachweis von Erosionen kann als Ausdruck des eingeschlossenen Patientenkollektivs (Früh-Arthritis-Kollektiv) gewertet werden. Der Befund eines Knochenmarködems der Hand- und Fingergelenke im MRT ohne Anwendung von Kontrastmittel zeigte sich als ein typischeres Zeichen einer Arthritis im Vergleich zur Synovialitis. Besonders der positive Nachweis von Dopplersignalen in der Arthrosonographie zur Erfassung der synovialen Perfusion zeichnete sich mit einer sehr hohen Spezifität in Hinblick auf den Nachweis einer Arthritis aus, moderat hingegen die Ergebnisse des Indikators Synovialitis als Maß der Krankheitsaktivität in der NF-MRT (Kontrastmittelgruppe). Vergleiche mit der aktuellen Studienlage weisen darauf hin, dass die MRT auch ohne die Anwendung von Kontrastmittel eine Alternative zu eben einer solchen mit Kontrastmittelunterstützung für die Progression von Patienten mit undifferenzierter Arthritis hin zu einer rheumatoiden Arthritis sein kann (TAMAI M. et al. 2009 (104)). Auch in der vorliegenden Studie wurden die ersten kernspintomographischen Untersuchungen ohne Verwendung eines Kontrastmittels (Gd-enhanced MRI) angefertigt. Die durchgeführte Subanalyse (N=20, Synovialitis ohne KM zu N=29, Synovialitis mit KM) der Studie erbrachte jedoch einen nicht signifikanten Zusammenhang im Rahmen des prospektiven Studiendesigns. Es empfiehlt sich in der NF-MRT mindestens die Durchführung von 4 Sequenzen, wobei neben zwei unterschiedlich geführten Schichtorientierungen in koronarer und axialer / transversaler Schichtorientierung eine fettunterdrückte T2-Wichtung (STIR) und eine 3D GE-Sequenz durchgeführt werden sollte. Diese eignet sich für eine mögliche Volumenakquisition mit späterer multiplanarer Rekonstruktion. Gerade bei der im Untersuchungsgang verwendeten 3D GE T1-Sequenz fiel dabei die bessere Beurteilung einer pathologischen Kontrastmittelanreicherung, und insgesamt der Knochenkonturen bei gehobenen Kontrastverhältnissen durch die niedrige Schichtdicke, auf. Bei Einsatz von Kontrastmittel sollten grundsätzlich Sequenzen gleicher Schichtorientierung vor und

zusätzlich nach KM-Gabe erfolgen. Limitation erfährt die Sequenzauswahl bei der NF-MRT nicht zuletzt patientenseits, da bei längeren Messzeiten im Vergleich zur Hochfeld-MRT die Untersuchungsdauer zwischen 30-45 min beträgt - hierbei jedoch nicht der zusätzliche zeitliche Aufwand für Patientenlagerung und das konsekutive Legen eines peripher venösen Zugangs berücksichtigt wird. In Zusammenschau findet sich eine hohe Übereinstimmung zwischen Arthrosonographie und NF-MRT im Nachweis entzündlicher Weichteilläsionen. Die Diagnose einer Arthritis ist darüber hinaus natürlich umso sicherer, je mehr Kriterien entzündlicher Veränderungen zusammengetragen werden und je mehr spezifische Zeichen auftreten.

Sowohl NF-MRT als auch Arthrosonographie können als bildgebende Methoden für die Frühdiagnose einer Arthritis durch Abbildung des entzündlichen Prozesses genutzt werden, wobei die Dopplersonographie im Vergleich zur Kontrast-MRT bei annähernd gleicher Sensitivität eine höhere Spezifität aufweist und sich mit wesentlich geringerem Aufwand durchführen lässt. Damit zeigen sich beide Methoden in der Lage zwischen Patienten mit einer Arthritis und denen mit dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer solchen zu unterscheiden. Trotz wertvoller Ergänzungen und erweiterter Darstellung durch Weichteilabbildung des Bewegungsapparates, muss neben zeitlichen und personellen Aspekten der weiterhin hohe finanzielle Aufwand für Sonographie und Magnetresonanztomographie, trotz Vermeidung von Strahlenbelastung, gesehen werden, was bei teils fehlender Vergütung (z.B. aktuell fehlende Vergütung einer Niederfeld-MRT-Untersuchung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)) den routinemäßigen Einsatz teilweise limitiert.

Vorteile Sonographie:

- Breite Verfügbarkeit, einfaches „Bed-side-Verfahren“
- Fehlendes Risiko/Strahlenexposition, nicht-invasiv, beliebig wiederholbar
- Frühzeitiger Nachweis entzündlicher Veränderungen, vor nativ-radiologischen Korrelat
- Therapiemonitoring, prädiktiver Wert von frühen Ultraschallbefunden
- Etablierte, semiquantitative Bestimmung der entzündlichen Aktivität
- Hilfestellung in der Unterscheidung zwischen entzündlichen und degenerativen Vorgängen
- Vergleichsweise „geringere“ Anschaffungskosten, teilweise Tragbarkeit der Geräte

Nachteile Sonographie:

- Untersucherabhängigkeit (Ausbildungs- und Erfahrungsstand)
- Fehlende Standardisierung bei bestehender Variabilität unterschiedlicher Geräte
- Beeinflussende Faktoren der lokalen Hyperämie (z.B. Medikamente, physikalische Therapie), artifizielle Phänomene (z.B. Spiegelartefakte, Farbdoppler-Einstellung mit falscher Wahl von Doppler-Gain, PRF)

Vorteile NF-MRT:

- Schnittbilddiagnostik, gleichwertiger Kontrast Knochen/Weichteile
- Dreidimensionale Darstellung in hochauflösender Qualität
- Frühzeitiger Nachweis entzündlicher Veränderungen, vor nativ-radiologischen Korrelat
- nicht invasiv, abgesehen von intravenöser Kontrastmittelgabe
- keine Belastung mit ionisierender Strahlung
- Option die Untersuchung nach der Sitzung nachzubearbeiten (3D-Datensatz, MPR)
- MRT-Untersuchungstechniken stabil reproduzierbar

Nachteile Niederfeld-MRT:

- Untersuchungsdauer ca. 30-45 min, wobei der Zeitaufwand für die Lagerung des Patienten nicht mitgerechnet ist
- Strenge, ruhige Lagerung der Extremität (Bewegungsartefakte)
- bei KM-Applikation legen eines intravenösen Zuganges, i.v. Applikation, Medikamentenaufbewahrung
- vielfältige Sequenzauswahl, jedoch nicht alle Messesequenzen verfügbar (z.B. keine T1-Fettsättigung)
- geringer Bildausschnitt (Field of View - FoV), nur eine Untersuchungsregion während Sitzung, danach Umlagerung nötig. Darstellung z.B. der gesamten Hand zeitaufwändiger (zwei MRT-Untersuchungen notwendig)
- Patientenaufklärung, MRT-Kontraindikationen (absolute / relative), Personalaufklärung
- Artefakte (Flussartefakte, Metallartefakte, Einfaltungsartefakte, Suszeptibilitätsartefakte, Partialvolumen Artefakte, Magic Angle)
- Hoher technischer Aufwand, teure Geräte
- Längere Messzeiten im Vergleich zum Hochfeld-MRT

Vorteile des Niederfeld-MRT gegenüber der Hochfeld-MRT-Untersuchung:

- besserer Komfort und damit höhere Akzeptanz durch den Patienten
- Niederfeld-MRT mit im Vergleich zum Hochfeld-MRT deutlich geringeren baulichen Voraussetzungen, Platzbedarf
- Niedriger Geräuschpegel, einfache Bedienbarkeit
- **“Phase IV questions: Do patients who undergo this diagnostic test fare better (in their ultimate health outcomes) than similar patients who are not tested?”**,
„Haben Patienten die einen bestimmten Test unterzogen werden ein besseres klinisches Outcome als vergleichbare ungetestete Patienten?“

Der Endwert eines diagnostischen Testverfahrens und damit das höchste Ziel stellt die Fragestellung nach dem prädiktiven Wert von frühen Ultraschall- und MRT-Befunden für den resultierenden Krankheitsverlauf dar. Der frühzeitige Nachweis ist zunächst ausschlaggebend für Therapiebeginn und damit für die Beeinflussung des weiteren Krankheitsverlaufs. Die möglichst frühe Diagnosestellung ist dabei unerlässlich um Gelenkstrukturen durch geeignete Therapien wirksam zu erhalten, sowie durch zuverlässige Indikatoren den Therapieerfolg/ -misserfolg im Sinne einer Aktivitätsbeurteilung zu kontrollieren. Bei Untersuchungen zur Evaluation von Ultraschall-Erosions-Scores bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bestätigte sich das typische klinische Befallsmuster der kleinen Fingergelenke durch ein Überwiegen von entsprechenden strukturellen Veränderungen an den Gelenken MCP 2 und 5 und MTP 5 (105), Gelenkregionen welche sich der arthrosonographischen Untersuchung gut zugänglich zeigen. SHEANE et al. zeigte darüber hinaus auf, dass der gezielte Einsatz der Arthrosonographie am MTP 5, verglichen mit nativ-radiologischen Untersuchungen, als „Ziel- oder Screeninggelenk“ ein nützliches Instrument im frühzeitigen Nachweis von erosiven Veränderungen bei einer möglichen entzündlichen Arthritis darstellt (106). Als zusätzlicher prädiktiver Faktor für einen erosiven Verlauf, ähnlich dem Nachweis eines Knochenmarködems (107) oder von Synovialisproliferationen (108) in der MRT, enthüllte sich der positive Befund einer Tenosynovitis der Sehne des Musculus extensor carpi ulnaris (ECU) in der Sonographie (109). Wertvolle Ergänzung für die Therapie- und Befundkontrolle in Hinblick auf die klinische Remission bieten desweiteren das Vorhandensein von Power-Doppler-Signalen als Ausdruck einer niedrigen Krankheitsaktivität (low-disease activity) oder gar als Prädiktor für ein klinisches Rezidiv durch mögliche Vorhersage eines fehlenden Ansprechens unter medikamentöser Therapie (110).

Während in der vorliegenden Studie ein vergleichsweise einfaches Scoring verwendet wurde, können darüber hinaus zielgerichtete Ultraschall-Scoringsysteme wie der entwickelte „German US 7 Score“ mit Berücksichtigung der Gelenke MTP 2 und 5, MCP 2 und 3, PIP 2 und 3 sowie der Carpusregion als hilfreiche Instrumente für die Therapie- und Verlaufskontrolle den täglichen praxistauglichen Einsatz unterstützen (111).

Auch in der Magnetresonanztomographie kann trotz formalen Erfüllens des Remissionskriteriums (DAS 28-Score) bei niedriger Krankheitsaktivität eine mögliche entzündliche Aktivität vorherrschen, welche für eine weitere radiologische Progression verantwortlich sein kann (112;113). Dabei stellte sich sowohl der Nachweis einer Synovialitis als auch der Befund eines Knochenmarködems als jeweils unabhängige prädiktive Faktoren für eine radiologische Progression, gemessen im VAN DER HEIJDE SHARP-Score, und damit prognostischer Wert bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis heraus (114). Ebenfalls, als für die frühe rheumatoide Arthritis typisch, korrelierte der Nachweis einer Tenosynovitis der Flexorensehnen (Sensitivität 60%, Spezifität 73%) als Indikator. Unter Hinzunahme von laborchemischen / immunologischen Biomarkern, stellte sich darüber hinaus die Kombination aus anti-CCP Ak oder positiven Rheumafaktoren und einer Tenosynovitis mit einer Sensitivität von 79% und Spezifität von 73% als der markanteste Indikator einer frühen RA heraus (115). Insgesamt stellen dies wertvolle Ergänzungen dar, auch gesetzt dem Fall eines nicht-Erfüllens der ACR-Kriterien für die RA und weiterhin gut passendem klinischen Bild nach Ausschluss anderer Ursachen. Eine entsprechende rheumatologische Verlaufskontrolle vorausgesetzt, kann damit eine undifferenzierte Arthritis möglicherweise früh im zeitlichen Verlauf in eine klassifizierbare Erkrankung konvertieren. Damit hat sie das Potential Patienten zu identifizieren, welche vom frühen Einsatz einer immunmodulatorischen Therapie profitieren.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es die diagnostische Wertigkeit des Niederfeld-MRT (NF-MRT) und der Gelenksonographie in der Frühdiagnose einer Arthritis mit Hilfe eines prospektiven Studiendesigns zu evaluieren. In die Untersuchung wurden dabei 50 konsekutive Patienten mit dem Verdacht auf eine Arthritis und Beschwerden in den Hand- / Fingergelenken eingeschlossen. Über die systematische Untersuchung im Rahmen einer diagnostischen Phase III Studienfragestellung nach SACKETT et al. (5) wurde daraufhin die Validität durch Berechnung von Sensitivität und Spezifität anhand der klinischen Diagnose überprüft. Dazu führten zwei Untersucher ihre jeweilige sonographische oder kernspintomographische Untersuchung unabhängig voneinander und in Unkenntnis der klinischen Diagnose durch. In der Arthrosonographie wurde der Carpus und die MCP-Gelenke 2-5 der klinisch führenden Hand ausgehend von Standardebenen untersucht. Beim NF-MRT an gleicher Lateralität der Hand kam eine Sequenzauswahl koronarer und transversaler Schichtorientierungen vor und nach Applikation eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels zum Einsatz. Für die Auswertung wurden typische, definierte Zeichen einer entzündlichen Gelenkbeteiligung erfasst. Dazu gehörte der Nachweis von ergussbedingten Kapselabhebungen, synovialer Hypervaskularisation (Power-Doppler-Aktivität), synovialer Kontrastmittelaufnahme, knöchernen Erosionen und eines sogenannten Knochenmarködems. Die in der Bildgebung erhobenen Indikatoren und die klinische Diagnose wurden daraufhin in Kontingenztafeln auf ihre absoluten und relativen Häufigkeiten von Merkmalskombinationen hin untersucht und dienten damit der Überprüfung hinsichtlich der Aussagekraft eines jeden Indikators als für sich diagnostischen Test. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die NF-MRT als auch die Arthrosonographie einen sensitiven Nachweis durch Abbildung des entzündlichen Prozesses und einen frühzeitigen Nachweis struktureller Folgen einer Arthritis erlauben. Durch das bildgebende Verfahren der NF-MRT ist es nicht nur möglich, mit hoher örtlicher Auflösung und gleichzeitig bestehender sehr guter Gewebedifferenzierung Aussagen über Knochen- und Weichteilgewebe zu treffen, sondern auch durch die vielfältige Sequenzauswahl Kontraste gezielt für die muskuloskelettale Diagnostik einzusetzen. Die Arthrosonographie zeigte bei der Beurteilung artikulärer und periartikulärer Strukturen einen besonderen Wert, weil sie neben rein statischen auch dynamische Schnittbilder lieferte. Durch den Fortschritt bei Gerätetechnologie und Ultraschallsonden, haben sich in den vergangenen Jahren der Einsatzbereich und das diagnostische Spektrum deutlich erweitert und sich damit ein

deutlicher diagnostischer Zugewinn ergeben. Beides stellen wertvolle diagnostische Verfahren dar, die je nach Klinik und klinisch erhobenen Befunden eine Verdachtsdiagnose untermauern, differenzieren oder widerlegen können, und damit das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen entscheidend beeinflussen können. Sowohl Niederfeld-MRT als auch Arthrosonographie können als bildgebende Methoden für die Frühdiagnose einer Arthritis genutzt werden, wobei die Dopplersonographie im Vergleich zur Kontrast-Niederfeld-MRT bei annähernd gleicher Sensitivität eine höhere Spezifität aufweist und sich mit wesentlich geringerem Aufwand durchführen lässt. Damit zeigen sich beide Methoden in der Lage zwischen Patienten mit einer Arthritis und denen mit dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer solchen zu unterscheiden. Als diagnostische Testverfahren besitzen frühe Ultraschall- und MRT-Befunde prädiktiven Wert. Der frühzeitige Nachweis stellt sich als ausschlaggebend für den möglichst frühen Therapiebeginn und damit der positiven Beeinflussung des weiteren Krankheitsverlaufs dar. Die möglichst frühe Diagnosestellung ist dabei unerlässlich um Gelenkstrukturen durch geeignete Therapien wirksam zu erhalten, sowie durch zuverlässige Indikatoren den Therapieerfolg / -misserfolg im Sinne einer Aktivitätsbeurteilung zu kontrollieren.

6.1 Summary

Sensitivity and Specificity of Sonography and Low-Field MRI for Diagnosing Arthritis

Background:

At present, the diagnosis of arthritis is largely based on clinical and laboratory criteria, especially when using the updated ACR Clinical Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis. Although ultrasonography and low-field MRI are already in use for imaging inflammatory joint diseases, there are only few studies available that provide an evaluation of the validity of these imaging methods on the basis of clinical diagnosis.

Therefore, the aim of this study is to determine the sensitivity and specificity of sonography and low-field MRI in the diagnosis of arthritis.

Methods:

50 consecutive patients with suspected arthritis and symptoms in the hand / finger joints were included in the study. Following to a standardized protocol, a sonography of the carpus and MCP joints of the dominant hand was performed (MyLab 70 Esaote Biomedica, linear transducer 6-18MHz). Subsequently, low-field MRI was acquired using standard sequences (Esaote C-scan), with contrast agent (Gadolinium DTPA) administered to 29 patients. Using both methods, the presence of synovitis, erosion, and Doppler signals and/or bone marrow edema was established by two independent examiners who were blinded towards the diagnosis. The clinical diagnosis was established by the attending rheumatologist.

Results:

32 of 50 patients presented the clinical diagnosis of arthritis. In sonography, the sensitivity and specificity for effusion / hypertrophy were shown to be 0.94 (0.5), for Doppler signals 0.72 (0.94), and for bone erosion 0.38 (1.0). In low-field MRI, sensitivity and specificity for synovitis were 0.77 (0.75) (contrast agent group), for bone marrow edema 0.48 (0.78), and for bone erosion 0.58 (0.83).

Conclusions:

While both, ultrasonography and low-field MRI, are suitable imaging methods for diagnosing arthritis at an early stage, Doppler sonography displays a higher specificity as compared to contrast agent enhanced MRI with almost the same sensitivity, while being a much simpler and less costly procedure.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Gräfenstein K. Klinische Rheumatologie: Diagnostik - Klinik - Behandlung - Leitfaden und Atlas für Klinik und Praxis. In: Geidel H., editor. Anamnese. 2001: 35-37.
- (2) Goupille P, Roulot B, Akoka S, Avimadje AM, Garaud P, Naccache L et al. Magnetic resonance imaging: a valuable method for the detection of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(1):35-40.
- (3) Strunk J, Lange U, Kurten B, Schmidt KL, Neeck G. Doppler sonographic findings in the long bicipital tendon sheath in patients with rheumatoid arthritis as compared with patients with degenerative diseases of the shoulder. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7):1828-1832.
- (4) Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25(6):1072-1077.
- (5) Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002; 324(7336):539-541.
- (6) Lynn S.Bickley. Kapitel 17: Untersuchungstechniken. Bates' großes Untersuchungsbuch. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000: 508.
- (7) Genth E. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Kommission für Qualitätssicherung. Heidelberg: Steinkopff-Verlag, 2008.
- (8) Rau R., Lingg G, Wassenberg S., Schorn C., Scherer AN. Konventionelle Röntgendiagnostik bei der rheumatoiden Arthritis. In: Genth E., editor. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. Heidelberg: Steinkopff-Verlag, 2007.
- (9) Ghozlan R, Vacher H. Where is imaging going in rheumatology? *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14(4):617-633.
- (10) Kneitz C.Tony H.-P. Kapitel 52: Klinik und Diagnose, Rheumatoide Arthritis. In: Schlömerich J., editor. Medizinische Therapie 2007/2008. Berlin: Springer-Verlag, 2007: 565.
- (11) De Leonardis F, Orzincolo C, Prandini N, Trotta F. The role of conventional radiography and scintigraphy in the third millennium. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(6):961-979.
- (12) Breitsenseher M. Synoviale Erkrankungen an der Hand. In: Breitsenseher M., editor. Der MR-Trainer. Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag, 2005: 68.
- (13) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-324.

- (14) Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(7):597-604.
- (15) van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32 Suppl 3:9-13.
- (16) McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, Gibbon W, Green M, Wakefield R et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(8):1706-1711.
- (17) McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998; 57(6):350-356.
- (18) Ejbjerg BJ, Vestergaard A, Jacobsen S, Thomsen H, Ostergaard M. Conventional radiography requires a MRI-estimated bone volume loss of 20% to 30% to allow certain detection of bone erosions in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(3):R59.
- (19) Backhaus M. Ultrasound and structural changes in inflammatory arthritis: synovitis and tenosynovitis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1154:139-151.
- (20) O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350(25):2591-2602.
- (21) Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(6):627-633.
- (22) Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(6):1019-1044.
- (23) Ostergaard M, Duer A, Horslev-Petersen K. Can magnetic resonance imaging differentiate undifferentiated arthritis? *Arthritis Res Ther* 2005; 7(6):243-245.
- (24) Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(4):290-297.
- (25) Bathon JM, Genovese MC. The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31):S195-S197.
- (26) Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(2):149-155.
- (27) Zacher J, Carl HD, Swoboda B, Backhaus M. [Imaging of osteoarthritis of the peripheral joints]. *Z Rheumatol* 2007; 66(3):257-4, 266.

- (28) Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(2):122-132.
- (29) Dilmann W. Wirbelverbindungen. In: Dilmann W., editor. Gelenke, Wirbelverbindungen - klinische Radiologie einschließlich Computertomographie-Diagnose, Differentialdiagnose. Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag, 1987.
- (30) Sharp JT. An overview of radiographic analysis of joint damage in rheumatoid arthritis and its use in metaanalysis. *J Rheumatol* 2000; 27(1):254-260.
- (31) Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949; 140(8):659-662.
- (32) Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1977; 18(4):481-491.
- (33) Larsen A, Thoen J. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. *Scand J Rheumatol* 1987; 16(6):395-401.
- (34) Rau R, Herborn G. A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22(10):1976-1982.
- (35) Scott DL, Houssien DA, Laasonen L. Proposed modification to Larsen's scoring methods for hand and wrist radiographs. *Br J Rheumatol* 1995; 34(1):56.
- (36) Edmonds J, Saudan A, Lassere M, Scott D. Introduction to reading radiographs by the Scott modification of the Larsen method. *J Rheumatol* 1999; 26(3):740-742.
- (37) Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25(11):2094-2107.
- (38) McQueen F, Lassere M, Edmonds J, Conaghan P, Peterfy C, Bird P et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Summary of OMERACT 6 MR Imaging Module. *J Rheumatol* 2003; 30(6):1387-1392.
- (39) Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(244):3-6.
- (40) Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics: Solid State Physics* 1977;55-58.
- (41) Sandstede JJ, Pabst T, Beer M, Lipke C, Baurle K, Butter F et al. Assessment of myocardial infarction in humans with ²³Na MR imaging: comparison with cine MR imaging and delayed contrast enhancement. *Radiology* 2001; 221(1):222-228.
- (42) Sandstede JJ, Hillenbrand H, Beer M, Pabst T, Butter F, Machann W et al. Time course of ²³Na signal intensity after myocardial infarction in humans. *Magn Reson Med* 2004; 52(3):545-551.

- (43) Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, Loreck D, Fritz J, Wolf KJ et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999; 42(6):1232-1245.
- (44) Metz VM, Gilula LA. Imaging techniques for distal radius fractures and related injuries. *Orthop Clin North Am* 1993; 24(2):217-228.
- (45) Taylor PC. MRI-detected bone marrow edema in early rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(10):516-517.
- (46) Hetland ML, Ejbjerg B, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3):384-390.
- (47) Jimenez-Boj E, Nobauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4):1118-1124.
- (48) Benton N, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McQueen FM. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(5):555-561.
- (49) Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6):794-800.
- (50) Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12):3761-3773.
- (51) Gaffney K, Cookson J, Blake D, Coumbe A, Blades S. Quantification of rheumatoid synovitis by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1995; 38(11):1610-1617.
- (52) Konig H, Sieper J, Wolf KJ. Rheumatoid arthritis: evaluation of hypervascular and fibrous pannus with dynamic MR imaging enhanced with Gd-DTPA. *Radiology* 1990; 176(2):473-477.
- (53) Jevtic V, Watt I, Rozman B, Presetnik M, Logar D, Praprotnik S et al. Prognostic value of contrast enhanced Gd-DTPA MRI for development of bone erosive changes in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35 Suppl 3:26-30.
- (54) Cimmino MA, Innocenti S, Livrone F, Magnaguagno F, Silvestri E, Garlaschi G. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis can discriminate active from inactive disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48(5):1207-1213.

- (55) Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, Lottenburger T, Ellingsen T, Andersen LS et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5):1401-1409.
- (56) Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, Thomsen HS, Ostergaard M. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(9):1280-1287.
- (57) Savnik A, Malmkov H, Thomsen HS, Bretlau T, Graff LB, Nielsen H et al. MRI of the arthritic small joints: comparison of extremity MRI (0.2 T) vs high-field MRI (1.5 T). *Eur Radiol* 2001; 11(6):1030-1038.
- (58) Grassi W, Filippucci E. Is power Doppler sonography the new frontier in therapy monitoring? *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4):424-428.
- (59) Manger B. New developments in imaging for diagnosis and therapy monitoring in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18(6):773-781.
- (60) Ostergaard M, Szkudlarek M. Imaging in rheumatoid arthritis--why MRI and ultrasonography can no longer be ignored. *Scand J Rheumatol* 2003; 32(2):63-73.
- (61) Szkudlarek M, Ostergaard M. Diagnostic value of Doppler ultrasonography in rheumatoid arthritis: comment on the article by Weidekamm et al. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2):676-677.
- (62) Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(5):595-600.
- (63) Cimmino MA, Grassi W, Cutolo M. Modern imaging techniques: a revolution for rheumatology practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(6):951-959.
- (64) Hartmut Gaulrapp / Ulrike Szeimies (Hrsg.). 1.3 Befundung und Beurteilung. München - Jena: Urban & Fischer bei Elsevier, 2008: 3.
- (65) Strunk J, Lange U, Kurten B, Schmidt KL, Neeck G. Doppler sonographic findings in the long bicipital tendon sheath in patients with rheumatoid arthritis as compared with patients with degenerative diseases of the shoulder. *Arthritis Rheum* 2003; 48(7):1828-1832.
- (66) Szkudlarek M, Court-Payen, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44(9):2018-2023.

- (67) Hau M, Schultz H, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Haerten R et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum* 1999; 42(11):2303-2308.
- (68) Qvistgaard E, Rogind H, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(7):690-693.
- (69) Pascual-Ramos V, Contreras-Yanez I, Cabiedes-Contreras J, Rull-Gabayet M, Villa AR, Vazquez-Lamadrid J et al. Hypervascular synovitis and American College of Rheumatology Classification Criteria as predictors of radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Ultrasound Q* 2009; 25(1):31-38.
- (70) Terslev L, von der RP, Torp-Pedersen S, Koenig MJ, Bliddal H. Diagnostic sensitivity and specificity of Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35(1):49-53.
- (71) Backhaus M. Ultrasound and structural changes in inflammatory arthritis: synovitis and tenosynovitis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1154:139-151.
- (72) Klauser A, Demharter J, De Marchi A, Sureda D, Barile A, Masciocchi C et al. Contrast enhanced gray-scale sonography in assessment of joint vascularity in rheumatoid arthritis: results from the IACUS study group. *Eur Radiol* 2005; 15(12):2404-2410.
- (73) Rubin JM, Adler RS. Power Doppler expands standard color capability. *Diagn Imaging (San Franc)* 1993; 15(12):66-69.
- (74) Backhaus M. Technik und Stellenwert der Arthrosonographie in der rheumatologischen Diagnostik - Teil 6: Sonographie der Hand- und Fingergelenke. *Z Rheumatol* 61:674-687 (2002) 2002.
- (75) Behra-Miellet J, Gressier B, Brunet C, Dine T, Luyckx M, Cazin M et al. Free gadolinium and gadodiamide, a gadolinium chelate used in magnetic resonance imaging: evaluation of their in vitro effects on human neutrophil viability. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1996; 18(7):437-442.
- (76) Kurtkoti J, Snow T, Hiremagalur B. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis: association or causation. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(3):235-241.
- (77) Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000; 356(9234):1000-1001.
- (78) Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006.
- (79) Joffe P, Thomsen HS, Meusel M. Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acad Radiol* 1998; 5(7):491-502.

- (80) Schroeder JA, Weingart C, Coras B, Hausser I, Reinhold S, Mack M et al. Ultrastructural evidence of dermal gadolinium deposits in a patient with nephrogenic systemic fibrosis and end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4):968-975.
- (81) Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a gadolinium-associated fibrosing disorder in patients with renal dysfunction. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3:iii66-iii69.
- (82) Kay J, High WA. Imatinib mesylate treatment of nephrogenic systemic fibrosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8):2543-2548.
- (83) Knopp EA, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: early recognition and treatment. *Semin Dial* 2008; 21(2):123-128.
- (84) Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32(12):2485-2487.
- (85) Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P et al. Quantification of synovitis by MRI: correlation between dynamic and static gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging and microscopic and macroscopic signs of synovial inflammation. *Magn Reson Imag* 16:743-754 1998.
- (86) McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL et al. Magnetic resonance of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998 Jun, 57(6):350-6 1998.
- (87) Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjardt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* 2000 Jul, 59(7):521-8 2000.
- (88) Strunk J. A new approach to studying angiogenesis in rheumatoid arthritis by means of power Doppler ultrasonography and measurement of serum vascular endothelial growth factor. *Rheumatology* 43: 1480-1483 2004.
- (89) Lynch et al. The CUSP study: Comparison of ultrasound and physical findings in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2009: Suppl 375 2009.
- (90) Hirai et al. Relationship between synovial blood flow signal and angiogenesis factors in patients with rheumatoid arthritis by power doppler ultrasonography. *Arthritis Rheum* 2009: Suppl 375 2009.
- (91) Terslev L, Torp-Pedersen S, Bang N, Koenig MJ, Nielsen MB, Bliddal H. Doppler ultrasound findings in healthy wrists and finger joints before and after use of two different contrast agents. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(6):824-827.
- (92) Strunk J, Backhaus M, Schmidt W, Kellner H. Farbdopplersonographie bei der Untersuchung peripherer Gelenke und Sehnen. *Z Rheumatol* 2010,69164-170 2010.

- (93) Bombadier L et al. Which Subgroups are at higher risk of rapid radiographic progression in early rheumatoid arthritis: Results from SONORA study. *Arthritis Rheum* 2009; *Suppl* 348 2009.
- (94) Markatseli TE et al. Prognostic factors of radiological progression in rheumatoid arthritis: a 10-year observational study. *Arthritis Rheum* 2009; *Suppl* 346 2009.
- (95) Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ, Hensor EM, Emery P, Conaghan PG. An ultrasonographic study of osteoarthritis of the hand: synovitis and its relationship to structural pathology and symptoms. *Arthritis Rheum* 2008; 59(12):1756-1763.
- (96) Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response--preliminary observations. *Radiology* 1996; 198(2):582-584.
- (97) Keen HI, Wakefield RJ, Hensor EM, Emery P, Conaghan PG. Response of symptoms and synovitis to intra-muscular methylprednisolone in osteoarthritis of the hand: an ultrasonographic study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(6):1093-1100.
- (98) Wittoek R et al. Ultrasound detection of bone erosions in erosive and non-erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints: a comparison to routine radiographs. *Arthritis Rheum* 2009; *Suppl* 195 2009.
- (99) Wittoek R et al. Grey-Scale and Power Doppler Sonographic Findings in Patients with Erosive Osteoarthritis of the Interphalangeal Joints as Compared with Patients with Non-Erosive Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; *Suppl* 197 2009.
- (100) Sedie A.D. et al. US examination of wrists and hands: a comparison between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; *Suppl* 1461 2009.
- (101) Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Ostergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004 Jul; 50(7):2103-12 2004.
- (102) Gandjbakhch F. Synovial Hypertrophy of Metatarsophalangeal Joints Is Not Specific of Inflammatory Rheumatism. *Arthritis Rheum* 2009; 60 *Suppl* 10 :1469 2009.
- (103) Palossari K et al. Small bone lesions resembling erosions can frequently be found in bilateral wrist MRI of healthy individual. *Scand J Rheumatol* 2009 Nov-Dec; 38(6):450-4 2009.
- (104) Tamai M et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2009 Jun 15; 61(6):772-8 2009.
- (105) Gill et al. Is Ultrasound A Useful, Reproducible and Relevant Tool to Assess Erosion Progression in Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Rheum* 2009; *Suppl* 1455 2009.
- (106) Sheane BJ et al. Targeted ultrasound of the fifth metatarsophalangeal joint in early inflammatory arthritis cohort. *Arthritis Rheum* 2009 Jul 15; 61(7):1004-8 2009.

- (107) McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Jul;48(7):1814-27 2003.
- (108) McQueen FM SN, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, McLean L. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 1999 Mar;58(3):156-63 1999.
- (109) Lillegraven et al. Tenosynovitis On Ultrasonography Predicts Erosive Progression On MRI in Early RA Patients: a Follow-up Study. *Arthritis Rheum* 2009: Suppl 1183 2009.
- (110) Scirè C et al. Power Doppler signal predicts clinical outcome of rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Ann Rheum Dis* 2009, 68(Suppl3):134 2009.
- (111) Backhaus M et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot project. *Arthritis Rheum* 2009 Sep 15;61(9):1194-201 2010.
- (112) Foltz et al. What Should We Have to Aim for RA Patients: Remission or Low Disease Activity? *Arthritis Rheum* 2009: Suppl 969 2009.
- (113) Ranganath VK et al. Wrist MRI After 2 Years Treatment of Early Aggressive RA. *Arthritis Rheum* 2009: Suppl 349 2009.
- (114) Bøyesen P et al. MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2010 Aug 31 2010.
- (115) Eshed I et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected bei MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Aug;48(8):887-91 Epub 2009 May 27 200.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ACR = American College of Rheumatology

ARA= American Rheumatism Association

B-Bild = brightness-mode

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit

CCP = cyclisches citrulliniertes Peptid

CT = Computertomographie

CRF = case record form

CRP = C-reaktives Protein

cw = continous wave

DAS 28 = Disease Activity Score – auf der Grundlage von definierten 28 Gelenken

DEGUM = Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

DGRh = Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

DICOM = digital imaging and communications in medicine

DIP = distales Interphalangealgelenk (Finger-,Zehenendgelenk)

DMARD = disease-modifying anti-rheumatic drugs

DNS = Desoxyribonukleinsäure

DTPA =Diethylentriaminpentaessigsäure

dpl = dorsoplantar

dv = dorsovolar

EULAR = European League against rheumatism

FKDS = farbkodierte Duplexsonographie

FA = Pulswinkel in Grad (flip angle)

FOV = field of view, Messfeld (mm x mm)

Gd = Gadolinium

GE = Gradienten-Echo

GKV = gesetzliche Krankenversicherung

Ghz = Gigahertz

GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT = Alanin-Aminotransferase (ALT, ALAT, früher Glutamat-Pyruvat-Transaminase)

HAQ = Health Assessment Questionnaire

HF = Hochfrequenz

HLA= humanes Leukozytenantigen

H_0 = Nullhypothese,
 H_1 = Alternativhypothese
 ID = identifizier
 $IL-1, IL-2, IL-6$, = Interleukin-1/-2/-6
 IP = Interphalangealgelenk (Daumen-, Großzehenmittelgelenk)
i.v. = intravenös
 KA = Katinka Albrecht
 MB = Matthias Broll
 kHz = Kilohertz
 KM = Kontrastmittel
 MCP = Metacarpophalangealgelenk (Fingergrundgelenk)
 MHz = Megahertz
 MOD = magnet-optical disk
 MPR = multiplanare Rekonstruktion
 MRT = Magnetresonanztomographie
 MTP = Metatarsophalangealgelenk (Zehengrundgelenk)
 NEX = Anzahl der Mittelungen
 $NF-MRT$ = Niederfeld-MRT
 $OMERACT$ = Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials
 PD = Protonendichte
 PIP = proximales Interphalangealgelenk (Finger-, Zehenmittelgelenk)
 QF = Qualitätsfaktor
 PRF = Pulswiederholungsfrequenz
 PSA = Psoriasis arthritis
 RA = rheumatoide Arthritis
 $RAMRIS$ = Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score
 ROI = region of interest
 SE = Spin-Echo
 $STIR$ = Short Tau Inversion Recovery
 TE = time to echo (Echozeit) [ms]
 TI = Inversionszeit
 $TNF-\alpha$ = Tumornekrosefaktor α
 TR = time to repeat (Repetitionszeit) [ms]
 VAS = visuelle Analogskala
 $VEGF$ = vascular endothelial growth factor
z.B. = zum Beispiel

8.2 **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Diagnose der rheumatoiden Arthritis</i>	3
<i>Abbildung 2: ausgeprägtes Knochenmarködem des rechten Calcaneus – Frühbefund einer knöchernen Gelenkbeteiligung</i>	12
<i>Abbildung 3: Studiendiagramm</i>	21
<i>Abbildung 4: mögliche räumliche Gerätekonstellation und verdeutlichte 5 Gauss-Linie (Draufsicht)</i>	26
<i>Abbildung 5: Patientenliege (Seitenansicht)</i>	27
<i>Abbildung 6: Positionierung für die Handuntersuchung – Handausrichtung vertikal im Spuleninneren</i>	27
<i>Abbildung 7: Niederfeld-Gerät mit Auswertekonsole (Bildhintergrund)</i>	28
<i>Abbildung 8: Verwendetes Niederfeld-Gerät Esaote C-Scan</i>	28
<i>Abbildung 9: Spulenübersicht</i>	28
<i>Abbildung 10: Scout-Sequenzen</i>	31
<i>Abbildung 11: Ausschnitt aus der benutzerdefinierten Untersuchungsprotokollabfolge (Basisprotokolle)</i>	33
<i>Abbildung 12: Bildbeispiele Kontrastmittelgabe</i>	33
<i>Abbildung 13: transversal / axiale Schichtorientierung über den MCP-Gelenken der rechten Hand</i>	36
<i>Abbildung 14: Abbildung Spin-Echo-Sequenz</i>	39
<i>Abbildung 15: Abbildung Gradienten-Echo-Sequenz</i>	41
<i>Abbildung 16: Befund einer Erosion – Vergleich des Signalverhaltens</i>	41
<i>Abbildung 17: Verwendetes Farbdoppler-Ultraschallgerät MyLab70 (Esaote)</i>	42
<i>Abbildung 18: Linear-Schallkopf LA435 (Esaote)</i>	42
<i>Abbildung 19: Untersuchungsgang Sonographie</i>	45
<i>Abbildung 20: Power-Doppler-Aktivität</i>	46
<i>Abbildung 21: Erosion</i>	46
<i>Abbildung 22: schematische Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung nach Altersklassen (n= 50)</i>	48
<i>Abbildung 23: Nachweis Synovialitis der MCP-Gelenke</i>	50
<i>Abbildung 24: Nachweis Synovialitis des Carpus</i>	50
<i>Abbildung 25: Nachweis Erosion der MCP-Gelenke</i>	51
<i>Abbildung 26: Nachweis Erosion des Carpus</i>	51
<i>Abbildung 27: Nachweis Knochenmarködem der MCP-Gelenke</i>	52
<i>Abbildung 28: Nachweis Knochenmarködem des Carpus</i>	52
<i>Abbildung 29: Nachweis Dopplersignale der MCP-Gelenke</i>	53
<i>Abbildung 30: Nachweis Dopplersignale des Carpus</i>	53
<i>Abbildung 31: Nachweis Erosion der MCP-Gelenke</i>	54
<i>Abbildung 32: Nachweis Erosion des Carpus</i>	54

<i>Abbildung 33: Nachweis Erguss / Hypertrophie der MCP-Gelenke</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 34: Erguss / Hypertrophie des Carpus.....</i>	<i>55</i>

8.3 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Kontraindikationen MR-Untersuchung</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 2: Beurteilung diagnostischer Tests – Ermittlung von Sensitivität und Spezifität</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 3: Technische Spezifikationen Esaote C-Scan</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 4: Omeract-Empfehlungen für die MRT-Untersuchung der Hand bei Rheumatoider Arthritis.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 5: Technische Spezifikationen Esaote MyLab70.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 6: Technische Spezifikationen Esaote Linearschallkopf LA 435</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 7: Demographische und klinische Daten (absolute und relative Häufigkeiten).....</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 8: 4-Felder-Tafeln Sonographie</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 9: 4-Felder-Tafeln Magnetresonanztomographie</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 10: Ergebnisse Diagnosestudie MRT – Subanalyse Synovialitis ohne / mit KM</i>	<i>59</i>

8.4 verwendete Formulare

Klinische Untersuchung - Studienpatient

1.) Untersuchungsdatum/Untersucher:

2.) Stammdaten:

Kenn-Nr. :

(Nr. - Init. V/N)

_____ - _____

Geb.-Datum:

Geschlecht:

M

W

3.) bisherige Medikation:

NSAR:

andere:

4.) Betr. Stationsarzt:

*

Diagnose b. Entl.:

*

5.) klin. Anamnese:

Datum

Dauer d. Symptomatik: _____

Morgensteifigkeit: _____

Psoriasis: _____

6.) Laborparameter:

BSG [mm/1h/2h] : _____

CRP [mg/dl]: _____

RF neg. pos. _____

CCP neg. pos. _____

HLA B 27 neg. pos. _____

7.) Röntgen Erosion/-en
vorhanden?:

JA / NEIN

8.) Visuelle Analogskala: Patientenurteil zur Erfassung der Krankheitsaktivität

Wie aktiv ist ihre Erkrankung in den letzten Wochen gewesen?

Keine Aktivität

stärkst

mögliche Aktivität

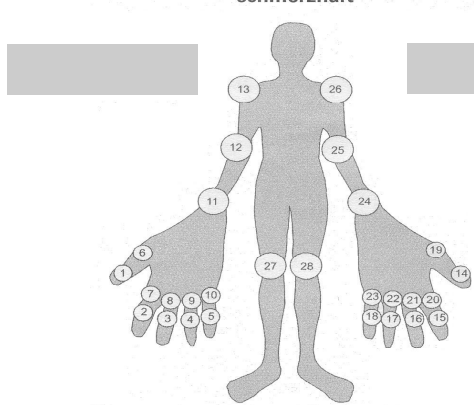
Patientenurteil in [mm]:

9.) DAS 28 - Gelenkstatus

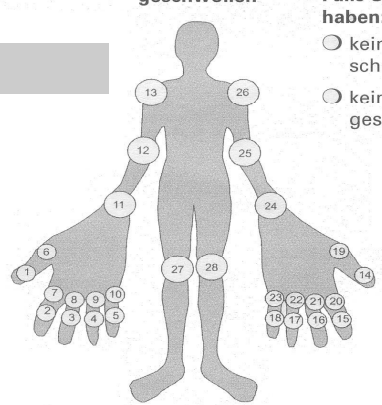
DAS 28 aktuell:

Aktueller Gelenkstatus (Bitte kreuzen Sie schmerzhaft und geschwollene Gelenke an)

schmerzhaft



geschwollen



Falls Sie nichts angekreuzt haben:

- ☐ keines dieser 28 Gelenke schmerzhaft
- ☐ keines dieser 28 Gelenke geschwollen

Berechnung DAS 28

(Disease Activity Score auf Basis von 28 Gelenken)

druckschmerzhafte Gelenke (TJC)

1	0,56
2	0,79
3	0,97
4	1,12
5	1,25
6	1,37
7	1,48
8	1,58
9	1,68
10	1,77
11	1,86
12	1,94
13	2,02
14	2,10
15	2,17
16	2,24
17	2,31
18	2,38
19	2,44
20	2,50
21	2,57
22	2,63
23	2,69
24	2,74
25	2,80
26	2,86
27	2,91
28	2,96

+

geschwollene Gelenke (SJC)

1	0,28
2	0,40
3	0,48
4	0,56
5	0,63
6	0,69
7	0,74
8	0,79
9	0,84
10	0,89
11	0,93
12	0,97
13	1,01
14	1,05
15	1,08
16	1,12
17	1,15
18	1,19
19	1,22
20	1,25
21	1,28
22	1,31
23	1,34
24	1,37
25	1,40
26	1,43
27	1,45
28	1,48

+

BSG (mm/1 h)

0	0,00
2	0,49
4	0,97
6	1,25
8	1,46
10	1,61
12	1,74
14	1,85
16	1,94
18	2,02
20	2,10
22	2,16
24	2,22
26	2,28
28	2,33
30	2,38
32	2,43
34	2,47
36	2,51
38	2,55
40	2,58
42	2,62
44	2,65
46	2,68
48	2,71
50	2,74
52	2,77
54	2,79
56	2,82
58	2,84
60	2,87
62	2,89
64	2,91
66	2,93
68	2,95
70	2,97
72	2,99
74	3,01
76	3,03
78	3,05
80	3,07
82	3,08
84	3,10
86	3,12
88	3,13
90	3,15
92	3,17
94	3,18
96	3,20
98	3,21
100	3,22

+

GH (mm)

0	0,00
2	0,03
4	0,06
6	0,08
8	0,11
10	0,14
12	0,17
14	0,20
16	0,22
18	0,25
20	0,28
22	0,31
24	0,34
26	0,36
28	0,39
30	0,42
32	0,45
34	0,48
36	0,50
38	0,53
40	0,56
42	0,59
44	0,62
46	0,64
48	0,67
50	0,70
52	0,73
54	0,76
56	0,78
58	0,81
60	0,84
62	0,87
64	0,90
66	0,92
68	0,95
70	0,98
72	1,01
74	1,04
76	1,06
78	1,09
80	1,12
82	1,15
84	1,18
86	1,20
88	1,23
90	1,26
92	1,29
94	1,32
96	1,34
98	1,37
100	1,40

=

GH = Allgemeiner Gesundheitszustand

DAS28

Bewertung des DAS28 anhand der EULAR-Kriterien

DAS 28 aktuell	
≤ 3,2	inaktiv
> 3,2 ≤ 5,1	mäßig aktiv
> 5,1	sehr aktiv

sonographische Untersuchung Diagnosestudie

Kenn Nr. (Patient):

Datum:

Untersucher:

Carpus R L

	SYN (Score)	SYN (mm)	Doppler (Score)	TS (0/1)	Doppler (Score)	Erosion (0/1)
dorsal						
ulnar						
palmar						
Summe						

SYN = Synovitis

TS = Tenosynovitis

Erosion: 0 = nein, 1 = ja

Score

0: normal

1: mild

2: mäßig

3: viel

Dorsal R L MCP

	SYN (Score)	SYN (mm)	Doppler (Score)	Erosion (0/1)	TS (0/1)	Doppler (Score)
2						
3						
4						
5						
Summe						

Palmar R L MCP

	SYN (Score)	SYN (mm)	Doppler (Score)	Erosion (0/1)	TS (0/1)	Doppler (Score)
2						
3						
4						
5						
Summe						

Patienteninformation

Sehr geehrte / r, Patientin und Patient!

Die Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis erfolgt seit vielen Jahren über die klinische Diagnosestellung anhand festgelegter Kriterien wie z.B. mehr als 6 Wochen bestehende Entzündung im Bereich der Hand- und Fingergelenke und Morgensteifigkeit. Obwohl die Ultraschall- und MRT Untersuchung der Gelenke bereits oft für eine Diagnosestellung zu Hilfe gezogen werden, gibt es bislang keine Studie, welche diese Methoden für die Diagnosestellung einer Arthritis als Standardverfahren etablieren konnte.

In diese Studie werden Patienten mit Gelenkbeschwerden eingeschlossen, bei denen klinisch der Verdacht auf eine Arthritis (= Gelenkentzündung) am Hand-/Fingergelenk besteht. Es wird eine Ultraschalluntersuchung ihrer Hand durchgeführt und die für eine Arthritis wichtigen Befunde dokumentiert.

Im Anschluss erfolgt eine kernspintomographische Untersuchung (= MRT) der gleichen Hand. Das MRT-Gerät ist ein neues sogenanntes Niederfeld MRT. Sie liegen hier auf einem Stuhl außerhalb des Magneten und nur die Hand wird in einer Ringspule gelagert. Das Gerät ist sehr leise und Sie können während der Untersuchung mit dem neben Ihnen sitzenden Untersucher sprechen. Damit das Gelenk bestmöglich dargestellt wird, sollten Sie während der gesamten Untersuchung ruhig liegen.

Risiken und Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt. Der Organismus wird durch das Magnetfeld und die Radiowellen nicht belastet. Während der Schwangerschaft sollte trotzdem aus Vorsichtsmaßnahmen zwischen dem 1. und 3. Monat keine Untersuchung durchgeführt werden. Kontraindikationen sind Herzschrittmacher, Neurostimulatoren und metallische Gefäßclips, da diese durch die Untersuchung in ihrer Funktionsweise beeinträchtigt werden könnten. Das in manchen Fällen notwendige intravenös gespritzte Kontrastmittel ist sehr gut verträglich und besitzt keine schädlichen Nebenwirkungen. Nur in seltenen Fällen kann es zu allergischen Reaktionen wie z.B. Hautrötung, Juckreiz und evtl auch leichter Übelkeit kommen.

Für die Untersuchung können Sie im Untersuchungsraum alle metallischen und magnetischen Gegenstände (Schmuck, Brille, Uhr, Schlüssel, Geldbeutel, Scheck- und Kreditkarte) ablegen. Bitte gehen Sie vor der Untersuchung zur Toilette.

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers?	Ja	Nein
Sind in Ihrem Körper Metallteile?	Ja	Nein
Besteht der Verdacht einer Schwangerschaft?	Ja	Nein
Sind Sie am Herz oder Kopf operiert worden?	Ja	Nein

Die Ultraschalluntersuchung dauert ca. 20 min, die MRT Untersuchung ca. 1 h.

Da die Durchführung beider Verfahren unter den oben genannten Voraussetzungen als nebenwirkungsfrei bekannt sind, bestehen für Sie durch die Teilnahme an der Studie keine besonderen Risiken.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR STUDIE

Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden und erkläre mich bereit, an der Studie zur Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit der Sonographie / MRT teilzunehmen.

- Bei der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt die Vertraulichkeit meiner persönlichen Daten gewährleistet.
- Die Untersuchung nimmt keinen Einfluss auf die klinische Diagnostik und Therapie meiner Krankheit.
- Ich habe jederzeit das Recht, mein Einverständnis ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, dadurch entstehen mir keinerlei Nachteile.

Eine Kopie der Patienteninformation und der Einverständniserklärung verbleibt bei mir.

_____	_____	_____
Datum	Unterschrift (Patient/-in)	Name (Patient/-in)
_____	_____	
Datum	Unterschrift (Arzt/Ärztin)	

8.5 Beitrag Posterpräsentation 36. Kongress der DGRh (Berlin 2008)

Postersession Bildgebung / Biomarker, Beitrag BB.12



Sensitivität und Spezifität der Sonographie und Niederfeld-MRT für die Diagnose einer Arthritis



Broll M, Albrecht K, Tärner I, Müller-Ladner U, Strunk J
Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Justus-Liebig Universität Gießen
Kerckhoff Klinik Bad Nauheim



Hintergrund:

Die Diagnose einer Arthritis orientiert sich bislang an klinischen Kriterien wie der ACR-Kriterien für die Rheumatoide Arthritis. Obwohl Sonographie und Niederfeld-MRT bereits bei der Darstellung von entzündlichen Gelenkerkrankungen eingesetzt werden, existieren nur wenige Studien, welche die Validität dieser bildgebenden Methoden anhand der klinischen Diagnose evaluieren.

In der Studie sollen Sensitivität und Spezifität der Sonographie und Niederfeld-MRT für die Diagnosestellung einer Arthritis bestimmt werden.

Methodik:

Es wurden 50 konsekutive Patienten mit dem Verdacht auf eine Arthritis und Beschwerden in Hand-/Fingergelenken eingeschlossen. Nach einem standardisierten Protokoll wurden Carpus und MCP-Gelenke der dominanten Hand sonographiert (MyLab 70 Esaote Biomedica, Linearschallkopf 6-18MHz). Anschließend wurde eine Niederfeld-MRT mit den Standardsequenzen durchgeführt (Esaote C-scan), bei 29 Patienten wurde Kontrastmittel (Gadolinium DTPA) appliziert. Mit beiden Methoden wurde das Vorhandensein von Synovialitis, Erosionen und Doppler Signalen bzw. Knochenmarködem verblindet erfasst. Die klinische Diagnose wurde vom behandelnden Rheumatologen gestellt.

Ergebnisse:

Bei 32/50 Patienten zeigte sich die klinische Diagnose einer Arthritis. In der Sonographie lag die Sensitivität und Spezifität für Erguss/Hypertrophie bei 0,94 (0,5), für Dopplersignale bei 0,72 (0,94) und für Erosionen bei 0,38 (1,0). In der Niederfeld-MRT zeigte sich eine Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen von Synovialitis bei 0,77 (0,75) (Kontrastmittelgruppe), für Knochenmarködem bei 0,48 (0,78) und Erosionen bei 0,58 (0,83).

Demographische und klinische Daten:

	Gesamt	Arthritis	Keine Arthritis
Anzahl der Patienten	50	32 (64%)	18 (32%)
Klinische Diagnose:			
Rheumatoide Arthritis	26 (52%)	26	0
Psoriasis-/ Spondylarthritis	6 (12%)	6	0
Arthrose	12 (24%)	0	12
Fibromyalgie	3 (6%)	0	3
Sonstige	3 (6%)	0	3
Alter	57 ± 11,4	59 ± 11,2	54,5 ± 9,3
Geschlecht (m/w)	17/33	15/17	2/16
Krankheitsdauer (Monate)	23,0 ± 40,6	19,6 ± 24,9	28,5 ± 33,6
Morgenssteifigkeit (Minuten)	22,3 ± 34,8	22,4 ± 34,6	22,2 ± 36,0
Anzahl geschwollener Gelenke	2,2 ± 2,7	2,8 ± 2,9	1,1 ± 1,9
Anzahl schmerzhafter Gelenke	6 ± 4,4	5,3 ± 4,1	7,2 ± 4,9
Visuelle Analogskala (0-100)	59,7 ± 16,5	58,9 ± 17,8	61,3 ± 14,4
Radiologische Erosionen	5 (10,2%)	5 (16,1%)	0 (0%)
BSG (mm/1. Stunde)	24,2 ± 20,0	28,4 ± 20,9	17,3 ± 16,5
CRP (mg/dl)	1,2 ± 1,7	1,7 ± 1,9	0,4 ± 0,7
Rheumafaktor positiv (>14 UI/l)	12 (24%)	10 (31,3%)	2 (11,1%)
CCP positiv (>5 RE/ml)	7 (14%)	7 (21,9%)	0 (0%)

Abkürzungen: BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; CCP: Cyclic Citrullin Peptid-Antikörper
Angaben sind jeweils Mittelwerte und Standardabweichung

Sonographie

Klinische Diagnose	Nicht vorhanden	Vorhanden	Gesamt
Keine Arthritis	17 (94,4%)	1 (5,6%)	18 (100%)
Arthritis	9 (28,1%)	23 (71,9%)	32 (100%)
Gesamt	26 (52,0%)	24 (48,0%)	50 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,002$
Sensitivität: 0,719
Spezifität: 0,944
Vorausagewert eines positiven Tests: 0,958
Vorausagewert eines negativen Tests: 0,654
Testeffizienz: 1,612

Klinische Diagnose	Nicht vorhanden	Vorhanden	Gesamt
Keine Arthritis	18 (100%)	0	18 (100%)
Arthritis	20 (62,5%)	12 (37,5%)	32 (100%)
Gesamt	38 (76,0%)	12 (24,0%)	50 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,002$
Sensitivität: 0,375
Spezifität: 1,000
Vorausagewert eines positiven Tests: 1,000
Vorausagewert eines negativen Tests: 0,474
Testeffizienz: 1,474

Klinische Diagnose	Nicht vorhanden	Vorhanden	Gesamt
Keine Arthritis	9 (50%)	9 (50%)	18 (100%)
Arthritis	2 (6,3%)	30 (93,8%)	32 (100%)
Gesamt	11 (22,0%)	39 (78,0%)	50 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,001$
Sensitivität: 0,938
Spezifität: 0,500
Vorausagewert eines positiven Tests: 0,789
Vorausagewert eines negativen Tests: 0,818
Testeffizienz: 1,587

MRT

Klinische Diagnose	Nicht vorhanden	Vorhanden	Gesamt
Keine Arthritis	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)
Arthritis	5 (23,8%)	16 (76,2%)	21 (100%)
Gesamt	11 (37,9%)	18 (62,1%)	29 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,017$
Sensitivität: 0,762
Spezifität: 0,75
Vorausagewert eines positiven Tests: 0,889
Vorausagewert eines negativen Tests: 0,545
Testeffizienz: 1,434

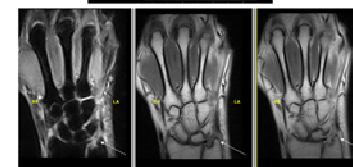
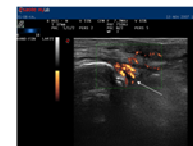
Klinische Diagnose	Nicht vorhanden	Vorhanden	Gesamt
Keine Arthritis	15 (83,3%)	3 (16,7%)	18 (100%)
Arthritis	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31 (100%)
Gesamt	28 (67,1%)	21 (42,9%)	49 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,004$
Sensitivität: 0,581
Spezifität: 0,833
Vorausagewert eines positiven Tests: 0,857
Vorausagewert eines negativen Tests: 0,535
Testeffizienz: 1,392

Klinische Diagnose	Nicht vorhanden	Vorhanden	Gesamt
Keine Arthritis	14 (77,8%)	4 (22,2%)	18 (100%)
Arthritis	16 (51,6%)	15 (48,4%)	31 (100%)
Gesamt	30 (61,2%)	19 (38,8%)	49 (100%)

P-Wert des exakten Test von Fisher: $p=0,05$
Sensitivität: 0,484
Spezifität: 0,778
Vorausagewert eines positiven Tests: 0,789
Vorausagewert eines negativen Tests: 0,467
Testeffizienz: 1,256

Sonographische Darstellung von Erguss/Hypertrophie ohne (A) und mit (B) Dopplersignalen am dorsalen Handgelenk



Dopplersignale in der Sonographie und KM-Anreicherung in der Niederfeld-MRT an der gleichen Stelle am Ulnar Kopf

Schlussfolgerung:

Sonographie und Niederfeld-MRT können als bildgebende Methoden für die Diagnose einer Arthritis genutzt werden, wobei die Dopplersonographie im Vergleich zur Kontrast-MRT bei annähernd gleicher Sensitivität eine höhere Spezifität aufweist und sich mit wesentlich weniger Aufwand durchführen lässt.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

8.7 Eidesstattliche Erklärung

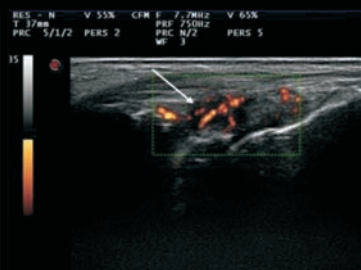
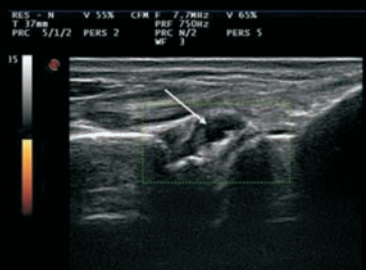
Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Gießen, 06.12.2010

Name (Unterschrift)

8.8 Danksagung

Herrn PD Dr. med. Johannes Strunk möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas sowie die gewährte wissenschaftliche Unterstützung danken. Besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Katinka Albrecht, welche mich mit dem Thema vertraut und die arthrosonographischen Untersuchungen für die vorliegende Dissertation anfertigte. Desweiteren danke ich meiner Familie und engem Freundeskreis, hier insbesondere Stefan Alt, Christian Broll, Katharina Heuser, Ingo Tarner und Anne Tertel für die hilfreichen Tipps in Phasen der Durchsicht und Berichtigung. Natürlich danke ich allen Mitarbeitern der Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim für die freundliche Arbeitsatmosphäre sowie die stets gewährte Hilfsbereitschaft.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5598888 Fax: -5598890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5811-1



9 783835 119581 1

Cover photo: © Giuseppe_R - Fotolia.com